



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADAPALENO EN GEL 0.3%
COMPARADO CON TRETINOINA GEL 0.05%
EN EL MANEJO DEL ACNÉ LEVE A MODERADO.
ESTUDIO DOBLE CIEGO, CONTROLADO POR PLACEBO,
UNICÉNTRICO, CON GRUPO PARALELO”**

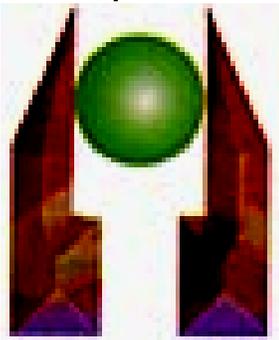
TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. YARENI SALAS ESPÍNDOLA



ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ
JEFE DE SERVICIO: DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA

MÉXICO, D. F. JULIO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADAPALENO EN GEL 0.3%
COMPARADO CON TRETINOINA GEL 0.05%
EN EL MANEJO DEL ACNÉ LEVE A MODERADO.
ESTUDIO DOBLE CIEGO, CONTROLADO POR PLACEBO,
UNICÉNTRICO, CON GRUPO PARALELO”**

Dr. Francisco González Martínez

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Hospital General de México, O. D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA Y JEFE DE SERVICIO**

Dermatología

Hospital General de México, O. D.

AUTOR DE TESIS

DRA. YARENI SALAS ESPÍNDOLA
Residente de Dermatología

TUTOR DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ
Médico Adscrito al Servicio de Dermatología
Hospital General de México O. D.

COTUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA
Jefe de Servicio de Dermatología y
Profesor Titular del Curso
de Posgrado en Dermatología
Hospital General de México O. D.

A Dios,
por llenar mi vida de dicha y bendiciones

A mi papá,
por su protección y siempre ir conmigo...

A mi mamá,
de todo corazón, por su amor infinito,
comprensión y apoyo incondicional

A Luis y toda mi familia,
por su apoyo...

AGRADECIMIENTOS

A mi querida Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Hospital General de México y sus pacientes,
pieza fundamental en mi formación como Médico y Especialista.

Al Maestro. Amado Saúl,
por ser un libro abierto siempre dispuesto a enseñar y
por transmitirme su amor por la Dermatología.

A la Dra. Rosa María Ponce,
por su confianza y enseñanzas.

A mi tutor de tesis,
Dr. Andrés Tirado, por su asesoría.

A todos los médicos del servicio de Dermatología,
muchas gracias por sus conocimientos, dedicación y amistad.

A la Dra. Patricia Mercadillo
y los médicos del servicio de Dermatopatología,
por contribuir en mi formación.

A mis compañeros residentes, gracias por su amistad.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
--------------	---

INTRODUCCIÓN.....	3
-------------------	---

PARTE I. ANTECEDENTES

I. Acné.....	6
A. Definición.....	6
B. Epidemiología.....	6
C. Calidad de vida e impacto psicológico del acné.....	7
II. Anatomía del folículo pilosebáceo.....	8
III. Etiología y patogénesis del acné.....	10
IV. Manifestaciones clínicas.....	18
V. Clasificación.....	19
VI. Formas especiales de acné.....	21
VII. Diagnóstico y Diagnóstico diferencial.....	23
VIII. Tratamiento.....	24

PARTE II. DESARROLLO DEL ESTUDIO

I. Planteamiento del problema y justificación.....	50
II. Pregunta de investigación.....	50
III. Hipótesis.....	51
IV. Objetivos.....	51
V. Material y método.....	52
- Tipo y diseño del estudio.....	52
- Población y tamaño de muestra.....	52
- Criterios de selección.....	54
- Variables de estudio.....	56
- Procedimiento.....	57
- Análisis estadístico.....	58
VI. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	59
VII. Resultados.....	59
VIII. Discusión.....	69
IX. Conclusiones.....	72
Referencias.....	73

PARTE III. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación del Concenso de la Academia Americana de Dermatología 1990... 79	79
Anexo 2. Consentimiento informado.....	80
Anexo 3. Hoja de recolección de datos.....	84

RESUMEN

Introducción. El acné se define como una enfermedad de la unidad pilosebácea, obstructiva y posteriormente inflamatoria de etiología multifactorial. En México afecta al 20 a 25% de la población entre los 12 y 20 años de edad. Se caracteriza por presentar comedones cerrados, comedones abiertos, lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas, nódulos, abscesos) y lesiones residuales (quistes, cicatrices y manchas), que se localizan cara, pecho y región superior del tronco. Los retinoides tópicos son la primera línea de tratamiento para los casos de acné leve y moderado. En México no existen estudios sobre la equivalencia del adapaleno 0.3% con otros retinoides de alta concentración.

Material y método. Para evaluar la eficacia y seguridad del adapaleno 0.3% gel comparado con tretinoína 0.05% gel, se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, con grupo paralelo, doble ciego, unicéntrico, en pacientes con acné facial leve y moderado. Los pacientes se distribuyeron en 4 grupos (adapaleno 0.3%, placebo, adapaleno 0.1% y tretinoína 0.05%). La variable principal de eficacia fue el Índice de Severidad del Acné (ISA)⁴⁰. Se hicieron 4 mediciones (basal, 4, 8 y 12 semanas). Se determinó la seguridad de los tratamientos a través de la monitorización de los eventos adversos.

Resultados. El grupo tratado con adapaleno 0.3% a las 12 semanas tuvo mejoría estadísticamente significativa [ISA 10.5 ± 13.87 ($p=0.045$)]; al igual que el grupo de adapaleno 0.1% [ISA 5.18 ± 6.73 ($p=0.032$)] y el grupo de tretinoína 0.05% [ISA 2.7 ± 2.01 ($p=0.015$)]. Adapaleno 0.3% mostró mayor tolerabilidad local al no reportar eventos adversos.

Conclusiones. En nuestro estudio se demostró que la eficacia del adapaleno 0.3% gel es similar al de adapaleno gel 0.1% y tretinoína gel 0.05%, en el manejo del acné vulgar leve a moderado, y con un mejor perfil de tolerabilidad.

La nueva formulación de Adapaleno 0.3% nos permite tener mayor flexibilidad terapéutica, al ser otra opción para el tratamiento del acné vulgar leve a moderado con una dosis más alta y buena tolerabilidad.

INTRODUCCIÓN.

El acné vulgar es una de las dermatosis más frecuentes. Se presenta en la adolescencia en un 60% a 80% en los varones y en un 30% a 50% en mujeres. Se caracteriza por presentar comedones cerrados, comedones abiertos, lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas, nódulos, abscesos) y lesiones residuales (quistes, cicatrices y manchas), que se localizan en las áreas de la piel con mayor componente glandular sebáceo: cara, pecho y región superior del tronco.¹

El acné es un cuadro dermatológico producido por una reacción obstructiva del conducto excretor de la glándula sebácea con inflamación localizada o viceversa.¹

El acné vulgar evoluciona de un modo crónico, con remisiones y recidivas múltiples, pudiendo persistir hasta después de los 30 años. Es considerada una enfermedad resultante de la asociación de diversos factores: genético, racial, dietético, condiciones climáticas, control hormonal de la actividad de la glándula sebácea, proporción de la excreción de sebo y microflora bacteriana.² Entre los microorganismos que constituyen la microflora bacteriana del folículo pilosebáceo se considera el *Propionibacterium acnes* como uno de los agentes que interviene en el proceso inflamatorio en los diversos grados de acné vulgar.^{3,4}

En 1971, Plewig y col, demostraron que el desarrollo del acné era consecuencia de una hiperqueratinización folicular y un aumento de la resistencia a la exfoliación de estas células. En 1975, Cunliffe y col, lo definieron como una condición patológica del folículo sebáceo de piel humana presentándose frecuentemente sobre la cara, la espalda y/o en una zona limitada o sobre el pecho. Londoño y col en 1981, definieron al acné como

una enfermedad del canal infundibular del folículo sebáceo, a cuyo nivel se produce inicialmente una hiperproliferación de células córneas con retención de material córneo y sebáceo, estos eventos conducirían a la formación del comedón que es la lesión primaria del acné. En 1976 Woscoff y col, mencionaron la clasificación realizada por James y Tisserand en 1958, que establece 4 grados de severidad del acné. En 1980 Cove y col, mencionan otra clasificación que considera tres grados: leve, moderado y severo. Por su parte, Allen y col en 1982, reportan una clasificación de los grados de acné de acuerdo a la severidad de la lesión considerando: grado 0 (algunos comedones o pápulas no observables), grado 1 (pequeñas pápulas y comedones en un cuarto del área facial), grado 2 (pequeños comedones, pápulas, escasas pústulas, en un medio del área facial), grado 3 (comedones, pápulas, pústulas en tres cuartas partes del área facial) y grado 4 (abundantes lesiones inflamatorias en toda el área facial).⁵

El acné, al ser una enfermedad multifactorial, constituye un gran reto terapéutico. Uno de los principales retos del tratamiento del acné es la inhibición de la comedogenesis y la inducción de la comedolisis.^{5,6}

Dentro del espectro de tratamiento del acné comedónico (uno de los más comunes), destacan los retinoides, cuyo uso culmina en la llamada micro exfoliación, controlando la comedolisis y secundariamente la comedogenesis, sin embargo, son una alternativa que en ocasiones es poco tolerada por la piel del paciente que inicia el tratamiento del acné.^{1,6}

Por dicha razón comenzaron a utilizarse retinoides tópicos de nueva generación que tuvieran un adecuado efecto exfoliante pero pocos efectos secundarios, así surgieron

los retinoides de tercera generación, de los cuales, los más importantes son el adapaleno y el tazaroteno, el primero de uso en acné y el segundo de uso común en psoriasis.

El adapaleno tiene una estructura química que es más estable que la tretinoína a la luz y oxidación. A diferencia del gel de isotretinoína, el adapaleno se formula en un gel acuoso lo que mejora la tolerabilidad. No obstante, el adapaleno es mejor tolerado que otras formulaciones de tretinoína (crema y gel en microesferas).⁷

El mecanismo propuesto para la mejor tolerabilidad del adapaleno es la afinidad selectiva de unión. El adapaleno se une selectivamente al receptor del ácido retinoico nuclear (RAR) subtipo Beta y Gamma. En esta unión selectiva puede jugar un papel importante en una mayor inhibición de la diferenciación de queratinocitos al compararlo con tretinoína. Esta inhibición de la diferenciación y proliferación de queratinocitos es la responsable del efecto comedolítico del adapaleno. En un estudio *in vivo*, se demostró una reducción en el conteo de comedones del 50%-60% comparado con el vehículo.⁷ Otro factor importante en la patogénesis del acné es la inflamación que ocurre luego de la formación de microcomedones.

El adapaleno inhibe la respuesta inflamatoria a la formación de microcomedones y antígenos bacterianos. Los efectos antiinflamatorios del adapaleno resultan de la inhibición de la quimiotaxis neutrofílica y de la vía de la lipoxigenasa, ambos asociados con reacciones cutáneas inflamatorias. El adapaleno es más efectivo que la tretinoína en la inhibición de lipoxigenasa neutrofílica.⁷

PARTE I. ANTECEDENTES.

I. ACNÉ

A. DEFINICIÓN.

El acné vulgar es la enfermedad de la piel más frecuente en la adolescencia. La palabra “acné” proviene del griego *akmēe* que significa punta, aludiendo a los levantamientos que son característicos de esta enfermedad.⁸

El acné es un estado obstructivo y más tarde inflamatorio, crónico, de la unidad pilosebácea producida por retención de sebo. Aparece frecuentemente en la pubertad en personas con piel seborreica; predomina en la cara y el tórax. Las lesiones son comedones, pápulas y pústulas; puede haber abscesos, quistes y cicatrices.⁸

B. EPIDEMIOLOGÍA.

El acné es una enfermedad universal; Según Zouboulis, a escala mundial ocupa 15% de las consultas, en México afecta al 20 a 25% de la población entre los 12 y 20 años de edad y en Estados Unidos al 80% de la población entre los 13 y 18 años. Se inicia prácticamente después de los 10 años en la mujer y de los 12 en el hombre. No hay una fecha límite para su desaparición, en muchos adolescentes el acné remite en pocos años y en 20% de los pacientes persiste después de los 20 años. Predomina ligeramente en varones y en el grupo de edad de los 20 años predomina en mujeres.⁸

La frecuencia en la consulta dermatológica es de 15 a 30%. El pico de incidencia y gravedad se ubica entre los 14 y 17 años en mujeres y 16 y 19 en hombres.

C. CALIDAD DE VIDA E IMPACTO PSICOLÓGICO DEL ACNÉ.

El acné es una enfermedad muy frecuente que afecta la calidad de vida de quienes lo padecen.

Muchos autores han demostrado un estricto vínculo entre el estrés y el acné. El acné es una enfermedad que induce estrés psicológico, causa un profundo impacto en todos los aspectos de la vida del paciente (trabajo, vida social, actividades deportivas y relaciones personales). Las respuestas del individuo a esta condición son variadas y actualmente existen diferentes formatos para medir este impacto. Se ha resaltado el círculo vicioso según el cual el empeoramiento de las lesiones de acné causadas por el estrés, incrementa este mismo, debido al impacto sobre la apariencia personal.

A pesar que el acné no es una enfermedad mortal, su impacto psicológico y emocional es similar al asociado con epilepsia, asma, diabetes, y artritis.

En conclusión, se puede comentar que existe una relación interdependiente entre el acné y el estado anímico del paciente, lo cual debe ser tomado en cuenta por el médico tratante y así poder ofrecer un tratamiento integral, considerando que la intervención terapéutica en fases tempranas de la enfermedad puede ahorrar al paciente sufrimiento psicológico y el establecimiento de problemas mentales serios aun cuando no se trate de un acné muy severo, lo que repercutirá en su calidad de vida, para lo cual la relación médico-paciente es fundamental en este sentido.⁹

II. ANATOMÍA DEL FOLÍCULO PILOSEBÁCEO.

a) Folículo pilosebáceo.

Es uno de los anexos de la piel y está formado por un pelo y una glándula sebácea. El folículo pilosebáceo es el blanco de todos los medicamentos anti-acné, y de este folículo, los de tipo seborreicos o sebáceos se localizan en cara, pecho y espalda en los cuales el pelo es muy delgado y la glándula grande y lobulada.

En una vista longitudinal, el folículo pilosebáceo presenta cuatro porciones que desde la superficie a la profundidad son:

- **Infundíbulo:** Parte más externa, y comprende desde el orificio o poro, atraviesa la epidermis, hasta la desembocadura de la glándula sebácea.
- **Istmo:** Abarca la porción entre el conducto y la inserción del músculo erector.
- **Segmento inferior:** Desde la base del pelo hasta el músculo erector del pelo.
- **Bulbo:** la porción más inferior del pelo, es dilatada, en él se originan las células que constituyen el pelo. Está rodeado por fibras de colágena, vasos y nervios que le aportan nutrición y sensibilidad.

b) La glándula sebácea.

Cada glándula esta formada de uno o más lóbulos (acinos) ramificados y conectados a un conducto excretor. Cada acino se compone de células que producen y acumulan sebo, que es una sustancia oleosa compuesta por muchos tipos de grasas o lípidos, que contienen principalmente triglicéridos, escualeno, ésteres de colesterol y ésteres céreos. Esta composición varía con la edad y aumenta considerablemente en la pubertad. Los conductos de las glándulas sebáceas se abren en el tercio superior del

conducto folicular, sitio en el que descargan su producto de secreción. Los conductos de las glándulas sebáceas de ciertas regiones del cuerpo que carecen de folículos pilosos (por ej., labios, glande, areolas, labios menores y superficie mucosa del prepucio) se abren en la superficie de la piel para vaciar ahí sus secreciones. La regulación de la secreción de sebo es en su mayoría hormonal, y en su estimulación actúan los andrógenos.

El sebo evita la evaporación del agua de la capa córnea, es uno de los principales componentes del manto ácido o película hidrolipídica. Tiene una función emoliente o de lubricante natural, bacteriostática y fungistática.

c) Control fisiológico de la actividad del sebo.

La actividad de la glándula sebácea tiene un mínimo control del sistema nervioso, pero sí depende de un control hormonal muy complejo.

La actividad de la glándula sebácea es alta al momento del nacimiento y disminuye hasta desaparecer entre los 2 y 6 años. Cerca de los 7 años, inicia el crecimiento de las glándulas sebáceas, y por acción hormonal, principalmente los andrógenos (testosterona y la dehidroepiandrosterona), la secreción de sebo comienza a incrementarse y continúa haciéndolo de forma extraordinaria en la adolescencia. El crecimiento de las glándulas sebáceas es uno de los signos más precoces de la presentación de la pubertad.

En la tercera década de la vida la secreción disminuye, en la edad madura se estabiliza su función y en las edades avanzadas de la vida nuevamente baja su secreción, es por ello la xerosis característica de los ancianos.¹⁰

d) Manto ácido.

Es la capa más superficial de la piel, no es visible, proporciona el pH a la epidermis (5.5) y forma una emulsión compuesta por sudor y sebo. Esta capa brinda las características del tipo de piel (eudérmica, grasa, alópica, deshidratada, hidratada o mixta) y protege contra bacterias, hongos, virus, etc. En el cuerpo hay áreas que son más alcalinas, como las axilas, genitales, palmas, plantas, ombligo y orejas, todas estas áreas están propensas a padecer infecciones.

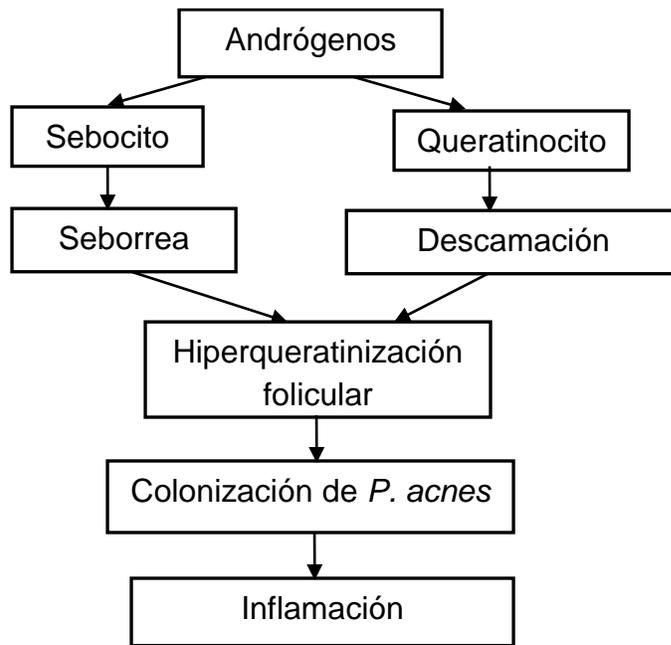
III. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL ACNÉ.

El blanco en su fisiopatogenia es la unidad pilosebácea, lo que explica la distribución del acné principalmente en cara y tórax por ambas caras (áreas con la mayor concentración de glándulas sebáceas).¹¹

Los factores fisiopatológicos más notables que influyen en el desarrollo de acné son (Figura 1):

- Hiperplasia de glándula sebácea y seborrea.
- Alteración de la diferenciación folicular.
- Colonización del folículo por *Propionibacterium acnes*.
- Activación de una respuesta inmune que lleva a un proceso inflamatorio.

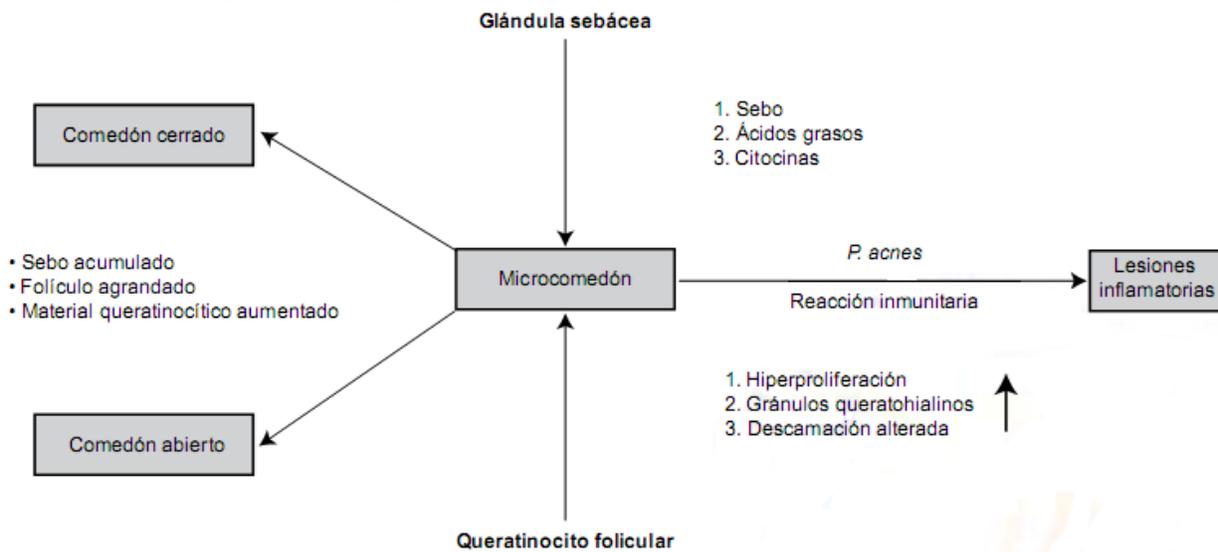
Figura. 1 Patogénesis del acné.¹¹



De éstos, la alteración del crecimiento y diferenciación folicular y la hiperplasia sebácea son los más importantes, porque conducen a la formación de microcomedones (la lesión primaria del acné) (Figura 2).

El microcomedón puede inflamarse y convertirse en una pápula, pústula o nódulo.

Figura 2. Progresión de las lesiones de acné.¹²



Incremento en la producción sebácea.

La secreción sebácea es un factor importante en la producción del acné. La producción de sebo es función de las glándulas sebáceas y el desarrollo embriológico de tales estructuras está estrechamente relacionado con el del folículo piloso.¹²

Actualmente se sabe que la diferenciación de los sebocitos es mediada por ligandos del receptor de proliferación y activación peroxisomal y que el número de glándulas sebáceas permanece constante toda la vida, aumentando el tamaño glandular con los años.¹⁰

El sebo se forma por disolución de los sebocitos de los lóbulos sebáceos (secreción holócrina), y es transportado al folículo por el conducto sebáceo, llegando a la superficie cutánea vía el infundíbulo. Las glándulas sebáceas también secretan ácidos grasos libres.¹²

Los lípidos secretados originan una estructura tridimensional que contribuye a la formación e integridad de la barrera cutánea. Estos también tienen una actividad antimicrobiana, transportando antioxidantes a la superficie cutánea y pueden tener propiedades tanto inflamatorias como antiinflamatorias.

Las glándulas sebáceas más grandes se localizan en la cara y en la parte alta del tronco por ambas caras.¹³

Los andrógenos son los principales reguladores de la secreción sebácea, se unen a receptores específicos en el citoplasma del sebocito penetrando al núcleo y genes con secuencias específicas lo cual estimula la proliferación de las glándulas sebáceas y el

incremento de la producción de sebo. Las glándulas sebáceas comienzan a crecer debido al estímulo androgénico a los 7 a 8 años de edad aproximadamente, con el resultante incremento en la secreción de sebo. Los andrógenos producen cambios tanto en los sebocitos como en los queratinocitos foliculares que conducen a la formación de microcomedones y subsecuente desarrollo de lesiones inflamatorias y comedones.¹¹

El andrógeno primario que regula la producción del sebo es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). Existe evidencia de que los sebocitos y los queratinocitos foliculares tienen los mecanismos celulares necesarios para metabolizar andrógenos, en particular 5- α -reductasa y 3 β y 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa. Las enzimas están presentes en el sebocito basal indiferenciado; con el tiempo, el sebocito se diferencia y finalmente se rompe liberando lípidos al ducto sebáceo. La diferenciación del sebocito es iniciada por la carga de andrógenos en las células y su acoplamiento con los receptores de andrógenos, los cuales estimulan la transcripción genética y diferenciación.¹²

Otras hormonas, como el estradiol, la hormona de crecimiento, el factor de crecimiento tipo insulina, los glucocorticoides y la prolactina, también influyen en la función de la glándula sebácea y pueden inducir acné.¹⁴

Además, las glándulas sebáceas ejercen actividades antibacterianas. El ácido sapiénico, un lípido en el sebo, tiene actividad antimicrobiana innata y se incrementa mediante la activación de los receptores tipo Toll-2 (TLR-2) por las bacterias cutáneas.^{16,17} Más aun, las glándulas sebáceas expresan péptidos antibacterianos y citocinas/quimiocinas proinflamatorias en respuesta a la presencia de bacterias.¹⁷ Las

glándulas sebáceas actúan como un órgano endocrino independiente en respuesta a los andrógenos y otras hormonas y controlan varios neuropéptidos reguladores que actúan como el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal.¹⁸ Este aspecto en la función de la glándula sebácea es influenciada principalmente por la hormona liberadora de corticotropina, cuyos niveles se modifican en respuesta al estrés; su papel en la regulación de la función de la glándula sebácea parece ser la conexión entre el cerebro y la piel lo que explicaría la relación entre el estrés y las alteraciones cutáneas con componente inflamatorio como lo es el acné.^{19,20} De igual manera, la sustancia P, la hormona estimuladora de melanocitos- α y el receptor-1 de la hormona liberadora de corticotropina están involucradas en la regulación de la actividad del sebocito. Así mismo, se ha reportado un rol activo de los receptores de ectopeptidasas como la dipeptidilpeptidasa IV y la aminopeptidasa N en la regulación de los sebocitos.

Otra área de interés reciente es la acción de la vitamina D en la piel y se sugiere que está involucrada en la regulación de la fisiología del sebocito incluyendo la producción de sebo. Además, los análogos de vitamina D potencialmente pueden ser útiles para normalizar la fisiología de la glándula sebácea en los pacientes con acné.¹⁸

En estudios recientes se ha mostrado que la peroxidación de los lípidos sebáceos puede activar mediadores inflamatorios, incluyendo la interleucina-6 (IL-6) y lipoxigenasas. El escualeno oxidado puede también estimular la hiperproliferación de queratinocitos, sugiriendo que estos lípidos pueden ser parcialmente responsables de la formación de comedones.²¹ Se propone que los lipoperoxidos ejercen un efecto proinflamatorio en el conducto pilosebáceo ya que producen leucotrieno B₄ el cual es

un potente quimioatrayente que puede reclutar neutrófilos y macrófagos y estimular la producción de citocinas proinflamatorias.²²⁻²⁴

También se ha investigado el rol de las mieloperoxidasas (MMP) en el acné. El sebo contiene muchas MMPs que se originan en los queratinocitos y sebocitos y la isotretinoína oral puede reducir su concentración en el sebo de forma paralela con la mejoría clínica.²⁴

Descamación folicular anormal.

La comedogénesis ocurre cuando los corneocitos descamados se acumulan en el folículo sebáceo, formando microcomedones; con el tiempo, el folículo se llena de lípidos, bacterias y detritus celulares, con la aparición de lesiones clínicas, ya sea no inflamatorias (comedones cerrados y abiertos) o inflamatorias si existe colonización por *P. acnes* que genera una respuesta inflamatoria.¹¹

Existe evidencia que demuestra la importancia de las citocinas, especialmente IL-1 α , como mediadores de la comedogénesis.¹¹

Formación de Comedones.

La hiperqueratinización folicular produce:

- Microcomedón. Lesión clínicamente no visible, es el precursor del comedón.
- Comedón abierto. Tiene un orificio amplio, dilatado, obstruido por un tapón de queratina oxidada. El contenido sale a la superficie, por lo que no se inflama.

- Comedón cerrado. No se observa el orificio del folículo y éste muestra obstrucción completa, origina las lesiones inflamatorias del acné.

Proliferación bacteriana.

P. acnes es un difterioide anaerobio que habita en el folículo pilosebáceo y es componente de la flora cutánea normal. La secreción sebácea, rica en lípidos, proporciona un medio adecuado para su crecimiento. Existen 5 biotipos, de los cuales el tipo 3 produce mayores cantidades de ácido propiónico, ácido butírico y lipasa. Además su actividad proinflamatoria se debe a la inducción de metaloproteinasas (tipo 9) y expresión de TLR-2 y TLR-4, así como a la generación de factores quimiotácticos para el neutrófilo, hialuronidasa y proteasas.

Inflamación

Las lesiones inflamatorias son las pápulas, pústulas y nódulos, que en casos severos conducen a la formación de cicatrices. En los eventos tempranos de la formación de pápulas, se encuentra microcomedones presentes en el 80% de estas lesiones. Además, los linfocitos CD4 invaden la pared folicular provocando su ruptura; después ocurre migración de neutrófilos al sitio. Al haber ruptura del ducto ocurre extravasación de lípidos, corneocitos y bacterias a la dermis. Ciertas citocinas pueden ser blancos inflamatorios. Recientemente se ha demostrado que los sebocitos expresan neuropéptidos, particularmente sustancia P, este péptido afecta el tamaño de la glándula y el número de vacuolas sebáceas, contribuyendo a anomalías en la diferenciación y proliferación así como en la síntesis de lípidos.¹¹

Se ha investigado el papel de los lípidos sebáceos y mediadores inflamatorios incluyendo MMPs en la patogénesis del acné,²¹ y se ha demostrado que existen cambios inmunológicos y respuestas inflamatorias antes de la hiperproliferación de los queratinocitos con un patrón similar a una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV. La respuesta inmune es encabezada por linfocitos CD4⁺ y macrófagos. Se propone la hipótesis de que la subsecuente producción de citocinas activa a las células endoteliales locales, incrementando la producción de marcadores vasculares inflamatorios [E-selectina, molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y antígeno leucocitario humano-DR (HLA-DR)] en la vasculatura perifolicular. Se ha postulado que todo el proceso es iniciado por el aumento de IL-1 α en respuesta a una deficiencia relativa de ácido linoleico causada por exceso de sebo y alteración de la función de barrera dentro del folículo.²²

Se ha demostrado *in vitro* que *P. acnes* produce un factor soluble que induce la producción de citocinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL-1 β en líneas de células monocíticas humanas mediante receptores tipo Toll-2 (TLR)].²⁵ Estos receptores son moléculas transmembranales cuya porción intracitoplásmica es homóloga al receptor de IL-1 y por lo tanto podría desencadenar una cascada de señales que activen al factor nuclear- κ B. En un estudio *in vivo* se demostró que estos eventos ocurren en las lesiones inflamatorias de los pacientes con acné facial.²⁶ Esto ha proporcionado evidencia adicional de que las citocinas inflamatorias, mediante la vía parácrina y autócrina, amplifican las vías de señalización que activan al factor de transcripción de la proteína activadora (AP)-1. La activación de AP-1 induce la transcripción de genes de MMP cuyos productos degradan y alteran la matriz dérmica.²⁰

Se sabe que los retinoides inhiben a la AP-1 y pueden inducir la transformación de los monocitos en macrófagos CD209⁺ que fagocitan a *P. acnes*.^{28,29} Estos datos comprueban que los tratamientos actualmente disponibles, tales como los retinoides tópicos, pueden tener actividad antiinflamatoria contra el acné.

IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El acné se presenta en cara, cuello y tórax por ambas caras; tiene un aspecto polimorfo, es decir, con muchos tipos de lesiones, comedones, pápulas eritematosas, pústulas, nódulos y quistes, y lesiones residuales como manchas y cicatrices (Tabla 1). Inicia en la pubertad, y es más frecuente en hombres que en mujeres. Algunos experimentan remisión completa de las lesiones, mientras que en otros persiste. La causa de la remisión espontánea del acné se desconoce. Aproximadamente el 70 % de las mujeres experimentan un brote de acné de 2-7 días antes del inicio de la menstruación, con una mejoría gradual hasta el próximo ciclo. El acné puede mejorar durante el embarazo. El 15 % de los pacientes experimentan un brote posterior a la sudoración intensa.

Las lesiones persisten varios años y evolucionan hacia la curación espontánea. A veces persisten más allá de los 25 años de edad, lo que obliga a buscar causas hormonales, ingestión de halógenos, vitaminas (complejo B) y otros medicamentos, entre ellos corticoesteroides, anticonvulsivos, isoniazida, litio, azatioprina y ciclosporina.

Lesiones residuales: manchas y cicatrices.

En el tipo de piel del mexicano (latina o mestiza), es común la presencia de manchas hipercrómicas al resolverse las lesiones, sobre todo si la piel del paciente es oscura. Generalmente las lesiones si no se manipulan no dejan cicatriz, por el contrario cuando se traumatizan dejan secuelas (manchas y cicatrices).

Las cicatrices de acné pueden clasificarse en 3 tipos: cicatrices “en pica hielo”, “en rollo” y “en caja”, estas últimas pueden dividirse a su vez en superficiales y profundas.

TABLA 1. LESIONES DEL ACNÉ³⁰		
No inflamatorias	Inflamatorias	Residuales
Comedones cerrados	Pápulas	Manchas
Comedones abiertos	Pústulas	Cicatrices
	Abscesos	
	Nódulos	
	Quistes	

V. CLASIFICACIÓN.

Se han realizado múltiples intentos para clasificar el acné en base a su severidad. La mayoría de los estudios estadifican al acné en leve, moderado y severo (Tablas 2-4). En México se ha buscado consenso y para fines de protocolos de investigación; se concluyó que se debe basar en la cuenta de las lesiones inflamatorias y no

inflamatorias y definir al acné de acuerdo a la lesión predominante, ya sea una pápula, pústula, nódulo o quiste.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN CUALITATIVA DE PILSBURY.⁹

Grado 1	Comedones y pápulas.
Grado 2	Pápulas y pústulas superficiales.
Grado 3	Pústulas profundas y nódulos.
Grado 4	Acné noduloquístico.

TABLA 3. CONCENSO DE LA ACADEMIA AMERICANA DE DERMATOLOGÍA³⁰

Tipo de Acné	Intensidad	Definición
No inflamatorio	Leve	Pocos comedones.
	Moderado	Cantidad media de comedones.
	Intenso	Abundante cantidad de comedones.
Inflamatorio	Leve	Pápulas/pústulas escasas, no nódulos.
	Moderado	Mediana cantidad de pápulas/pústulas, escasos nódulos.
	Intenso	Numerosas lesiones inflamatorias.
Formas especiales	Conglobado	Abundantes lesiones noduloquísticas.
	Fulminante	Nódulos, hemorragia, necrosis y ataque al estado general.

**TABLA 4. CLASIFICACIÓN CUANTITATIVA
DE PLEWIG Y KLIGMAN⁹**

	Lesiones no inflamatorias (comedones)	Lesiones inflamatorias (pápulas/pústulas)
Grado I	<10	<10
Grado II	10 - 25	10 – 20
Grado III	26 - 50	21 – 30
Grado IV	>50	>30

Entre otros sistemas de estadificación se encuentran la técnica de Leeds, el método fotográfico de Cook, la técnica de Doshi, la clasificación de la Alianza Global para mejorar el Tratamiento del Acné y la clasificación de Pochi y colaboradores.

VI. FORMAS ESPECIALES DE ACNÉ.

a) ACNÉ CONGLOBADO.

Sinónimo: acné nódulo-quístico.

Es una forma crónica y severa de acné que afecta principalmente a los hombres, la edad inicio es entre los 18 y 30 años de edad. Se puede desarrollar a partir de un acné papulo-pustuloso. La mayoría de las lesiones se localizan en tronco (incluso en glúteos), cara, cuello y extremidades. Se caracteriza por numerosos comedones

abiertos y cerrados que se fusionan entre sí, grandes abscesos, nódulos, inflamación y cicatrización importantes. El tratamiento de elección es la isotretinoína y se puede combinar con antibióticos por vía oral. Se pueden requerir cursos intermitentes de esteroide por vía oral, por su efecto antiinflamatorio.⁹

b) ACNÉ FULMINANTE.

Forma excepcional de acné severo. Se caracteriza por la aparición masiva de nódulos inflamatorios, grandes lesiones necróticas, en tronco, y cara, mal estado general, fiebre, artralgias, anorexia, leucocitosis, y lesiones líticas en hueso. Es casi exclusivo de hombres adolescentes, y la causa es una hipersensibilidad retardada exagerada al *P. acnes*. El esquema de tratamiento es a base de Isotretinoína oral y esteroides por vía oral.⁹

c) ACNÉ EXCORIADO.

Se observa en adolescentes con formas superficiales y leves de acné. Las lesiones de acné son mínimas o inexistentes. Los pacientes tienen el hábito compulsivo de manipular y traumatizar las lesiones. A la exploración se observan excoriaciones que causan cicatrices y atrofia.⁹

d) SÍNDROMES ASOCIADOS.³⁰

- SAPHO: Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis, Osteitis.
- SAHA: Seborrea, Acné, Hirsutismo y Alopecia. Puede ser de tipo idiopático, ovárico, suprarrenal, por hiperprolactinemia o poliendocrinopatía.

VII. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del acné es clínico. No obstante, en ocasiones, la edad del paciente, el color de la piel, los diferentes síntomas asociados y otras condiciones pueden dificultar el reconocimiento del cuadro clásico confundiéndose con otras patologías, algunas frecuentes en la práctica diaria.

Los principales diagnósticos diferenciales son los siguientes:

- Rosácea: Se presenta en pacientes mayores de 40 años y predomina en mujeres. Es una dermatosis crónica que cursa con exacerbaciones y remisiones, afecta únicamente la cara, con pápulas y pústulas, sobre una piel eritematosa, con telangiectasias, no hay comedones. Los factores exacerbantes son la radiación ultravioleta, alimentos condimentados, las bebidas alcohólicas y el calor. Su etiología es multifactorial que incluye factores hereditarios, endocrinológicos y emocionales. Se ha mencionado una relación con *Helicobacter pylori*. El tratamiento es similar al acné.⁹

- Reacción acneiforme: Múltiples medicamentos han sido identificados, los más comunes son los corticoesteroides, yoduros, isoniacida, vitaminas del complejo B, anticonvulsivos, halógenos, ciclosporina, entre otros. Se realiza el diagnóstico al observar que la totalidad de las lesiones se encuentra en el mismo estadio: pápulas eritematosas o pústulas en lugar de la combinación de ellas, como sucede en el acné vulgar⁹.

Otras entidades que pueden confundirse con acné son la dermatitis seborreica, foliculitis, elastoidosis a quistes y comedones (enfermedad de Favre-Racouchot), dermatitis perioral, tuberculides de la cara, entre otras dermatosis.

VIII. TRATAMIENTO.

Los objetivos del tratamiento el acné son:

- Disminuir la secreción de las glándulas sebáceas.
- Corregir la hiperqueratinización.
- Disminuir la población de *P. acnes*.
- Producir un efecto antiinflamatorio.

La elección de la terapia tópica o sistémica se hace tomando en cuenta los siguientes factores:

- Si es localizado o diseminado.
- Grado de inflamación.
- Duración de la enfermedad.
- Respuesta previa al tratamiento.
- Efectos psicosociales de la enfermedad.
- Presencia de otras dermatosis y comorbilidades.

En el acné leve, particularmente comedónico, con pocas lesiones inflamatorias, los retinoides tópicos son el tratamiento de primera elección. Todos los retinoides tópicos afectan los microcomedones y conducen al decremento en comedones y lesiones inflamatorias. Para el acné con un componente inflamatorio principal, el peróxido de benzoílo y/o antibióticos tópicos y retinoides tópicos conducen a la remisión de las lesiones inflamatorias. Para acné moderado y severo, están indicados los antibióticos orales combinados con retinoides tópicos. Las mujeres pueden además, ser candidatas a terapia hormonal antiandrogénica. En los casos más severos y refractarios de acné, como el acné nodular y conglobata, la isotretinoína oral es el tratamiento de elección.

Para los pacientes que no responden al tratamiento convencional las opciones incluyen terapia hormonal (para mujeres) e isotretinoína oral¹² (Tabla 5).

La Alianza Global para mejorar el Tratamiento del Acné propone el siguiente algoritmo para el tratamiento del acné de acuerdo a su severidad (Tabla 6).

TABLA 5. TRATAMIENTO DEL ACNÉ⁹			
Tratamiento convencional			
Tratamiento tópico	Ácido azelaico		
	Antibióticos	Clindamicina Eritromicina Nadifloxacina	
	Peróxido de Benzoílo		
	Retinoides	Retinol Isotretinoína Ácido retinoico o tretinoína Adapalene Tazaroteno	
Tratamiento sistémico	Antibióticos	Tetraciclinas Oxitetraciclina Doxiciclina Minociclina Limeciclina	Macrólidos Eritromicina Azitromicina
	Isotretinoína		
	Hormonales	Antiandrógenos Anticonceptivos orales combinados Glucocorticoides a dosis bajas Otros	
Otros tratamientos: Combinaciones de formulaciones tópicas (Tretinoína + Clindamicina). Nuevas formulaciones de tetraciclinas. Isotretinoína oral (dosis bajas, esquemas intermitentes, nuevas formulaciones). Agentes sensibilizantes de insulina (metformina, tiazilidinedionas). Zinc. Esquemas dietéticos. Bloqueadores de los receptores Toll. Antagonistas PPAR.			

TRATAMIENTO TÓPICO.

La terapia tópica está indicada en:

**TABLA 6. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL ACNÉ.
ALIANZA GLOBAL PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ.¹²**

Severidad del Acné	Leve		Moderado		Severo
	Comedónico	Pápulo/Pustular	Pápulo/Pustular	Nodular ⁽²⁾	Nodular/Conglobata
Tra. elección⁽¹⁾	Retinoide tópico	Retinoide tópico + Antibiótico tópico	Antibiótico oral + Retinoide tópico ⁽³⁾ +/- PBO	Antibiótico oral + Retinoide tópico +/- PBO	Isotretinoína oral
Alternativas⁽¹⁾	Alt. Retinoide tópico o Ácido azelaico ⁽⁴⁾ o Ácido salicílico	Alt. Retinoide tópico + Antibiótico tópico alt/ Ácido azelaico ⁽⁴⁾	Alt. Antibiótico oral + Alt. Retinoide tópico +/- PBO	Isotretinoína oral o Alt. Antibiótico oral + Alt. Retinoide tópico +/- PBO/Ácido azelaico	Dosis alta de antibiótico oral + Retinoide tópico + PBO
Alternativas para mujeres^(1,4)	Ver primera opción	Ver primera opción	Antiandrógeno oral ⁽⁵⁾ + Retinoide tópico / Ácido azelaico +/- PBO	Antiandrógeno oral ⁽⁵⁾ + Retinoide tópico / Ácido azelaico +/- PBO	Dosis alta de antiandrógeno oral ⁽⁵⁾ + Retinoide tópico / Ácido azelaico +/- PBO
Terapia de mantenimiento	Retinoide tópico		Retinoide tópico +/- PBO		

- (1). Considerar la extracción física de comedones
- (2). Con nódulos pequeños >0.5 - 1cm
- (3). Segundo curso en caso de recaída
- (4). En Embarazo, ver texto
- (5). Ver texto

* No hubo consenso en esta alternativa, sin embargo, en algunos países la prescripción de Ácido azelaico es apropiada
PBO: Peróxido de benzoílo

- 1) La mayoría de los casos iniciales.
- 2) Acné de leve a moderado.
- 3) Combinación con la terapia por vía oral, preferentemente con antibióticos sistémicos en los casos moderados a severos.
- 4) Terapia de mantenimiento.

El principal efecto secundario de los tratamientos tópicos es la irritación. Se prefieren los geles, las lociones o soluciones. Las cremas y ungüentos se utilizan en casos muy especiales en caso de pieles muy secas e irritadas.

Peróxido de benzoílo (PBO).

Agente bactericida eficaz, con una acción oxidante, genera especies reactivas de oxígeno (ERO's) o radicales libres los cuales son nocivos para *P. acnes*, inhibe la conversión de triglicéridos en ácidos grasos y presenta una acción queratolítica y comedolítica. Indicado para acné de leve a moderado, no inflamatorio e inflamatorio. Disponible en jabones, lociones, crema y geles, en concentraciones que van del 2.5 al 10 %.

Efectos adversos: irritación y reacciones alérgicas. Seleccionado un vehículo y concentración adecuados, se pueden disminuir los efectos adversos. El efecto terapéutico del PBO se incrementa cuando se utilizan en combinación con otros agentes como Eritromicina, Clindamicina o Zinc.

Ácido azelaico.

Ácido C9-dicarbónico, producido naturalmente por *Malassezia furfur*. Se comercializa como gel al 15%. Tiene efectos comedolítico, antimicrobiano, antiinflamatorio y una

acción despigmentante indirecta. Indicado en casos de acné leve y moderado. El ácido azelaico no presenta resistencia bacteriana. Estudios comparativos han mostrado que tiene la misma efectividad que PBO, eritromicina tópica y oral, aunque su efecto es más lento.

Antibióticos tópicos.

Eritromicina y Clindamicina.

Presentan efecto bacteriostático, bactericida y antiinflamatorio, disminuye la cantidad de ácidos grasos libres proinflamatorios y lípidos en la superficie. No presentan actividad comedolítica. Están indicados para el acné de leve a moderado. Tienen una eficacia clínica similar.

- **Eritromicina:** Antibiótico macrólido, disponible en múltiples vehículos y en concentraciones del 1 al 4 %. Es bactericida e inhibe la síntesis de proteínas en la subunidad 50s ribosomal. Puede estar en combinación con Zinc o PBO.

Efectos colaterales:

- Resistencia bacteriana.
- Síntomas leves (eritema, descamación, prurito, irritación o xerosis)
- Dermatitis por contacto (excepcionales).

- **Clindamicina:** Tiene efecto bactericida y bacteriostático sobre *P. acnes*, y otros tipos de bacterias mediante la inhibición de la síntesis de la subunidad 50s del ribosoma bacteriano. Disponible a una concentración del 1 %, en solución con base de alcohol, loción, gel, pads y espuma. Presenta absorción sistémica, el porcentaje de absorción es de 4 a 50 %. Es muy bien tolerado. Los principales efectos

colaterales son reacciones locales leves (ardor y eritema), dermatitis por contacto y foliculitis por gram negativos.

Nadifloxacino.

Es una quinolona sintética al 1%, con amplio espectro bacteriano, con acción bactericida, que interfiere con los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN de la bacteria *P. acnes*. No se ha detectado resistencia bacteriana. Presenta acción antiinflamatoria. Efectos colaterales: irritación local, y dermatitis alérgica.

En la Tabla 7 se muestran los medicamentos tópicos y su efecto sobre los diferentes factores etiopatogénicos del acné.

TABLA 7. TRATAMIENTO TÓPICO DEL ACNÉ. ²¹						
EFECTO SOBRE LOS FACTORES ETIOPATOGÉNICOS DEL ACNÉ.						
Medicamento			Inflamación	Comedogénesis	Reducción de <i>P. acnes</i>	Producción de sebo
Retinoides tópicos			√√√	√√√√		
Adapalene	Tretinoína	Tazaroteno				
PBO			√√		√√√	
Ácido azelaico			√	√	√	
Antibióticos						
Clindamicina	Eritromicina	Nadifloxacino	√√		√√√	

RETINOIDES TÓPICOS

Los retinoides son compuestos químicos que están relacionados químicamente a la vitamina A. Existen 3 generaciones de retinoides (Tabla 8):

- Primera generación: Retinol, Retinaldehido, Tretinoína (ácido trans-retinóico), Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) y Alitretinoína.
- Segunda generación: Etretinato y Acitretina.

- Tercera generación (Arotenoides): Tazaroteno, Bexaroteno y Adapaleno.

Los retinoides tópicos tienen acción contra los microcomedones. La Alianza Global para Mejorar el Acné (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) recomienda que los retinoides tópicos deben incluirse en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con acné. Existe el consenso de que los retinoides tópicos (solos o en combinación) deben ser usados como tratamiento de primera línea en el acné comedónico y acné inflamatorio leve a moderado; además son los agentes preferidos en la terapia de mantenimiento.¹²

TABLA 8. RETINOIDES TÓPICOS.²¹			
Generación	Nombre Genérico	Vía de Administración	Indicación
1a.	Retinol	Tópico	Fotodaño
	Retinaldehido	Tópico	Fotodaño
	Tretinoína	Tópico	Acné Fotodaño Verrugas Planas Melasma Hiperpigmentación Queratosis actínicas
	Isotretinoína	Tópico y Oral	Acné Fotodaño Verrugas Planas Melasma Hiperpigmentación
	Alitretinoína	Tópico	Sarcoma de Kaposi
2a.	Etretinato	Oral	Psoriasis
	Acitretina	Oral	Psoriasis Trastornos de queratinización
3a.	Adapaleno	Tópico	Acné
	Tazaroteno	Tópico	Acné Psoriasis
	Bexaroteno	Oral	Linfomas cutáneos

Mecanismo de acción.

Los efectos biológicos que producen los Retinoides dependen de dos tipos de receptores:

- ⊙ Receptores citoplasmáticos (CRABP).
- ⊙ Receptores nucleares.
 - Receptores del ácido retinoico (RAR).
 - Receptores X de los Retinoides (RXR)

1) Receptores citoplasmáticos:

Consisten en proteínas transportadoras del retinol CRBP I y II (celular retinol binding protein) y proteínas transportadoras del ácido retinoico CRABP I y II (celular retinoic acid binding protein).

La distribución de los receptores es la siguiente:

Las CRABBP tienen una localización cutánea y se detectan en el citoplasma de queratinocitos y fibroblastos, de forma que los CRABP I se detectan de manera fisiológica en la epidermis en bajas concentraciones sobre todo en queratinocitos y melanocitos, y la expresión de CRABPO II está regulada por la aplicación tópica de ácido retinoico.

Por el contrario, las CRBP son más abundantes en los tejidos del aparato genitourinario y gastrointestinal. Estas proteínas son responsables del transporte y la concentración libre intracelular del ácido retinoico.

2) Receptores nucleares:

La actividad de los retinoides naturales y sintéticos está en relación por la afinidad de los receptores nucleares de los retinoides (RAR y RXR). Su expresión es casi exclusiva en la piel. Son capaces de reconocer a todas las formas de ácido retinoico. Existen tres tipos.

- a. RAR- α : exclusivo de la capa basal de la epidermis y se relaciona con la proliferación de los queratinocitos.
- b. RAR- β : inducido por el ácido retinoico
- c. RAR- γ se expresa sobre todo en la epidermis y se relaciona con la diferenciación de los queratinocitos.

Cuando un retinoide interacciona con la zona de unión del ligando de los RAR, puede actuar induciendo o suprimiendo la transcripción de genes. Se induce la síntesis de proteínas que son las responsables de la función final del retinoide o bien son factores de transcripción capaces de modular la expresión de otros genes para producir una actividad biológica determinada: normalización de la diferenciación de queratinocitos, reducción de su proliferación y disminución en la expresión de los marcadores de la inflamación.

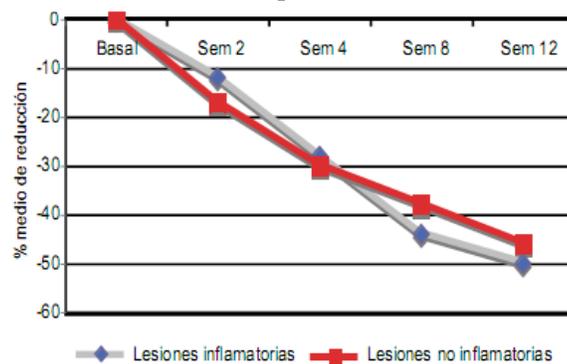
Los retinoides tópicos revierten la descamación anormal promoviendo la correcta maduración celular, además, algunos retinoides tópicos tienen un efecto antiinflamatorio al modular la respuesta inmune, los mediadores inflamatorios y la migración de células inflamatorias. Debido a que inhiben la formación de microcomedones, previenen la formación de comedones maduros y lesiones inflamatorias.¹²

Así mismo, los retinoides alteran el microambiente folicular y son capaces de mejorar la penetración de otros compuestos, incluyendo compuestos antibacterianos como el peróxido de benzoílo y antibióticos tópicos.¹²

Recientemente, estudios de cromatografía han mostrado que los retinoides tópicos, adapalene y tretinoína, disminuyen los ácidos grasos libres en el microcomedón, igual que lo hacen los antibióticos. Esta observación puede indicar la normalización de la barrera funcional en el infundíbulo y explicar el efecto antiinflamatorio del adapalene. En el infundíbulo, la lipasa de *P. acnes* metaboliza los triglicéridos en ácidos grasos libres, produciendo irritación. Durante el tratamiento, los microcomedones disminuyen de manera importante, sin embargo reaparecen al interrumpir el tratamiento, por lo que se recomiendan también como terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia.¹²

Los retinoides tópicos disponibles actualmente para el tratamiento del acné son la tretinoína, adapalene, tazaroteno, isotretinoína, retinaldehído y en algunos países, motretinido y β -retinoil glucurónido. Aunque tienen diferentes estructuras químicas, todos se dirigen contra los microcomedones, pero difieren en su efecto antiinflamatorio y su tolerabilidad¹² (Figura 3).

Figura 3. Efecto de los retinoides tópicos en la inhibición de lesiones inflamatorias y no inflamatorias.³¹



Tiempo de acción de los retinoides: En el caso del acné, la mejoría clínica substancial requiere de 6 semanas de tratamiento continuo, y su mayor efecto terapéutico se observará de 3-4 meses. Después de que esta condición mejora, debe continuarse aplicando por períodos indefinidos, dado que pueden lograrse remisiones largas con este tratamiento.

Efectos colaterales.

Irritación local, caracterizada por eritema, *peeling* (descamación), xerosis, ardor y prurito (todo esto se conoce como dermatitis por retinoide). Esta es una respuesta predecible de la piel, que alcanza su máxima respuesta al mes del tratamiento y posteriormente hay una reducción disminuyendo la frecuencia de aplicación y con el uso de emolientes.

Seguridad y eficacia de los retinoides tópicos.

La seguridad y eficacia de los retinoides tópicos está bien establecida por la experiencia desde hace muchos años con estos medicamentos. Se sabe que la mayoría de los pacientes presentarán algunos efectos adversos característicos, como descamación, eritema, xerosis, ardor y prurito especialmente al principio del tratamiento. El grado de intolerancia varía entre los pacientes y también se relaciona con el vehículo usado.³²

En un estudio que comparó el grado de irritación causado por tretinoína 0.1% gel en microesferas con adapalene 0.1% gel, se encontró que la severidad del eritema fue similar aunque se presentó ligeramente menos descamación con adapalene.³²

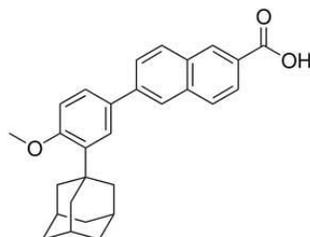
Respecto a la fotoestabilidad de los retinoides, en un estudio se comparó la estabilidad química de adapalene 0.1% gel con tretinoína 0.025% gel, con y sin peróxido de

benzoilo 10% con y sin exposición a luz UV y se encontró que los dos retinoides son estables si no se exponen a luz UV. Los autores encontraron que la tretinoína tendía a degradarse al mezclarse con peróxido de benzoílo si no se exponen a luz UV (degradación del 20% después de 24 hr). Cuando se expusieron a la luz, la tretinoína se degradó 50% en 2 hr y 95% en 24 hr. Por lo contrario, el adapalene con y sin peróxido de benzoílo fue mucho más estable que la tretinoína, la cual es muy sensible a la luz y oxidación.

Tretinoína.

La Tretinoína, el primer retinoide en ser estudiado, reduce significativamente los comedones y lesiones inflamatorias (Figura 4). En estudios llevados a cabo durante 12 semanas, se obtuvieron reducciones hasta del 81% de las lesiones no inflamatorias, 71% de lesiones inflamatorias y 83% del total de lesiones. En estudios controlados, la aplicación de tretinoína una vez al día (gel y crema al 0.025%) redujeron todos los tipos de lesiones de acné del 40 al 50%.

Figura 4. Fórmula estructural de la tretinoína.



La Tretinoína está disponible en 4 concentraciones y 3 formulaciones: crema (0.010%, 0.025%, 0.05% y 0.1%), gel (0.025% y 0.050%) y solución (0.025% y 0.05%). Las formulaciones y concentraciones pueden variar de acuerdo al país. Los efectos

adversos que se presentan con su uso son eritema, descamación, ardor y prurito, por lo que se debe iniciar con la dosis más baja.

La Tretinoína ha sido reformulada para mejorar su tolerabilidad, dos de las nuevas formulaciones incluyen tretinoína en microesferas y tretinoína polimerizada. Las partículas selectivamente localizan el folículo, donde la tretinoína es liberada reduciendo la concentración de tretinoína sobre la piel y por lo tanto disminuyendo sus efectos adversos.

Farmacocinetica y Farmacodinamia.

Después de la aplicación local, la tretinoína penetra rápidamente la capa córnea. En el hombre se ha demostrado la excreción urinaria de pequeñas cantidades de tretinoína y de metabolitos después de la administración local de una dosis radiomarcada, pero no se logró detectar la radiactividad en el plasma.

Los estudios *in vitro* en piel humana demuestran que usando tretinoína al 0.1%, el 80% del fármaco permanece en la superficie y el resto penetra la capa córnea. Asimismo, no se almacena en cantidades significativas en ningún tejido.

La absorción percutánea de tretinoína en crema 0.05% fue evaluado en mujeres y hombres sanos, después de una aplicación simple y después de aplicaciones repetidas diariamente. El rango de absorción es de 1.0-3.1% de una dosis administrada de 100 mg, representando un total de 0.5 a 1.5 microgramos de tretinoína absorbida respectivamente.

Concentraciones endógenas sistémicas de tretinoína y sus metabolitos estuvieron

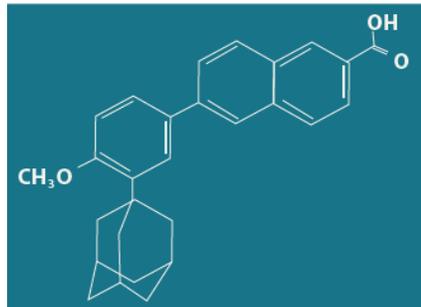
inalterados después de aplicaciones múltiples diarias.

Adapaleno.

Retinoide sintético de 3a. generación cuya molécula deriva del ácido naftoico (Figura 5). Su estructura química, con la separación entre el grupo carboxílico y el dominio lipofílico proporciona mayor lipoficidad y por lo tanto mayor penetración de la molécula en la célula, su afinidad y su depósito en el órgano blanco: la piel.³³

Es de acción más selectiva ya que su grupo fenil no se une a los receptores citoplasmáticos; su estructura química (anillo adamantil) proporciona a la molécula una mayor selectividad a los receptores nucleares (RAR β y RAR γ). Es estable, fotoestable, inoloro e incoloro. Comparado con tretinoína en presencia de luz y PBO el adapaleno gel es 100 % estable.³³

Figura 5. Fórmula estructural del adapaleno.



Farmacocinética:

La absorción percutánea del adapaleno es baja y su ruta de eliminación es básicamente hepatobiliar. En estudios donde intencionadamente se ha buscado detectar adapaleno en sangre, no se ha conseguido. Se piensa que el adapaleno al ser una molécula

lipofílica, se disuelve en el sebo después de la penetración folicular, lo que previene la exposición sistémica considerable. No tiene transformación metabólica³³.

Farmacodinamia:

En función de su alta afinidad por los RAR y de su selectividad por los RAR- β y RAR- γ , el adapaleno es un potente modulador y normalizador de la diferenciación y de la proliferación de los queratinocitos; su indicación principal es el tratamiento tópico del acné. Por lo tanto al ser queratolítico y comedolítico, previene la aparición de comedones. Es útil en acné no inflamatorio.³³

Su mecanismo antiinflamatorio se basa en su capacidad para inhibir la respuesta de quimiotaxis de los polimorfonucleares, disminución del metabolismo del ácido araquidónico, así como mediadores inflamatorios. Se puede utilizar en casos de acné inflamatorio.³³

Propiedades farmacológicas.

Efectos en la Diferenciación Celular y de Tejidos.

Los efectos del adapaleno en el proceso de diferenciación *in vivo* fueron estudiados en ratones mutados con algunas características de la piel de los pacientes con acné. A la edad de 4 semanas, estos ratones pierden el pelo y la parte superior de la unidad folicular original da lugar a utrículos llenos con corneocitos y sebo. Después de 7-8 semanas, estos folículos sebáceos, distendidos por la producción y acumulación de material cornificado excesivo, evocan histológicamente a las lesiones retencionales de acné como lo son los microcomedones. Cuando los retinoides se aplican de manera

tópica durante 3 semanas, reducen el número de comedones e inducen un incremento en el grosor epidérmico. El adapaleno fue más activo que el ácido retinoico en la reducción del número de utrículos, pero un poco menos activo que este último al inducir hiperplasia epidérmica. En estudios ultraestructurales más detallados se observó que el adapaleno induce descamación y disminuye la cohesividad de los corneocitos en la epidermis y de la pared epitelial de los pseudocomedones.³³

Efectos Antiinflamatorios.

El adapaleno inhibe la respuesta inflamatoria a la formación de microcomedones y antígenos bacterianos. Los efectos antiinflamatorios del adapaleno resultan de la inhibición de la quimiotaxis neutrofílica y de la vía de la lipoxigenasa, ambos asociados con reacciones cutáneas inflamatorias. El adapaleno es más efectivo que la tretinoína en la inhibición de lipoxigenasa neutrofílica.³³

Se ha estudiado la actividad antiinflamatoria del adapaleno en comparación con compuestos anti-inflamatorios conocidos (indometacina y valerato de betametasona) y con ácido retinoico, ácido retinoico 13-*cis* y etretinato. *In vitro*, el adapaleno indujo una inhibición del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico por la vía de 5- y 15-lipo-oxigenasa que fue superior a la actividad inhibitoria producida por los compuestos de referencia y los demás retinoides estudiados.³⁴

Los retinoides pueden regular la expresión de genes por medio de la inhibición de la actividad de otros factores de transcripción como los es AP-1. Las secuencias de AP-1 se encuentran en la región promotora de muchos genes incluyendo las metaloproteinasas de matriz (colagenasas, estromelisin), factores de crecimiento

(TGF β , VEGF) y mediadores inflamatorios (IL1).³⁴ El complejo de transcripción de AP-1 controla la expresión de determinados genes que son expresados tempranamente en respuesta a estímulos mitogénicos extracelulares o al estrés. También se piensa que AP-1 juega un papel importante en la inflamación y respuesta inmune. Los retinoides con actividad anti-AP-1 pueden bloquear parte de la respuesta inflamatoria. Comparado con ácido retinoico, el adapaleno es un potente inhibidor de la actividad de AP-1, por lo que su actividad antiinflamatoria puede deberse en parte a esta propiedad.³⁴

Liberación y Distribución del Medicamento.

Se realizó un estudio para determinar la liberación del adapaleno en diferentes formulaciones *in vitro* usando una membrana de silastic como aparato de difusión celular. La liberación del adapaleno en solución (ej. loción y gel hidroalcohólico) fue mayor de aquella en formulaciones en las cuales el medicamento estaba disperso (ej. gel acuoso y crema). El método de oclusión también aumentó la liberación de adapaleno en loción y gel hidroalcohólico pero no de las otras formulaciones.³³

Mediante estudios de cromatografía no se detectó el adapaleno en plasma de pacientes tratados tópicamente una vez al día durante 12 semanas con gel acuoso o alcohólico al 0.1%.³³

Estudios clínicos de Adapalene.

Eficacia clínica

El adapalene es un tratamiento efectivo para el acné y la mayoría de los estudios clínicos que han comparado la eficacia del adapaleno y la tretinoína han mostrado que

los dos compuestos son igualmente efectivos en reducir el número de lesiones faciales inflamatorias y no inflamatorias en pacientes con acné vulgar.³⁵

Verschoore et al³⁵ reportan resultados similares al comparar el adapaleno 0.1% con tretinoína, ya que en los pacientes tratados con el primero medicamento hubo reducción de las lesiones totales en 49-79%, y en aquellos tratados con tretinoína hubo reducción de 37-73%. Sin embargo, Shalita et al³¹ reportan que el adapaleno en gel fue significativamente más efectivo que la tretinoína en gel en reducir el número de lesiones totales.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado enroló a 297 pacientes y comparó la eficacia del adapaleno 0.1% y tretinoína 0.025% gel 1 vez por día durante 12 semanas. Ambos medicamentos mostraron una mejoría significativa en lesiones inflamatorias (47% y 50%, respectivamente), y lesiones no inflamatorias (57% y 54%). En otro estudio multicéntrico, aleatorizado 105 pacientes con acné leve o moderado fueron tratados con adapaleno 0.1% gel vs tretinoína 0.025% gel durante 3 meses; adapaleno fue más efectivo que la tretinoína luego de 1 semana de tratamiento con respecto a una disminución en las lesiones inflamatorias (32% y 17%, respectivamente) y conteo total de lesiones (28% y 22%); sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas a la semana 12. Cunliffe et al realizaron un metaanálisis de 5 estudios con 900 pacientes. El análisis mostró que el adapaleno 0.1% gel fue tan efectivo como la tretinoína 0.025% gel, con un promedio de 49% a 63% de reducción en las lesiones a las 12 semanas.³⁶

Nyirady³⁷ comparó el adapaleno 0.1% gel y tretinoína 0.1% en microesferas durante 12 semanas. A la semana 4, se observó una mayor reducción de lesiones no inflamatorias

en el grupo tretinoína 0.1% microesferas; no obstante el grupo tretinoína tuvo mayor incidencia de irritación cutánea. Ambos productos presentaron eficacia similar (33% vs 35% en la reducción del conteo de lesiones) a la semana 12.

Está disponible una nueva formulación de adapaleno al 0.3% en gel y es más efectiva que la presentación al 0.1%. Thiboutot et al compararon ambas concentraciones y el adapaleno 0.3% gel mostró reducción mayor en el total de lesiones (56% vs 48%) y en el conteo de lesiones inflamatorias (63% vs 58%); ambas concentraciones fueron mejores que el gel vehículo.³⁸

El valor de adapaleno como terapia de mantenimiento se estudió en un trabajo multicéntrico, aleatorizado con 253 pacientes. Los pacientes habían sido tratados satisfactoriamente (al menos 50% de mejoría desde el basal) en un estudio previo de 12 semanas y se aleatorizaron para recibir adapaleno 0.1% gel o vehículo gel 1 vez por día durante 16 semanas. La terapia de mantenimiento resultó en una mejoría de al menos 50% (75% vs 54% y menor conteo de lesiones comparado con gel vehículo).⁶

Debido a la estabilidad química del adapaleno, se puede utilizar combinado con otros agentes tópicos como el peróxido de benzoílo o antibióticos. Se ha estudiado la efectividad del adapaleno en combinación con otras terapias para el tratamiento del acné leve a severo. En un estudio multicéntrico, aleatorizado se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la terapia combinada con adapaleno 0.1% gel y clindamicina tópica 0.1% loción comparada con clindamicina tópica 0.1% loción y gel vehículo para el tratamiento de acné leve a moderado en 249 pacientes. Los pacientes se aplicaban adapaleno o gel vehículo 1 vez por día y clindamicina tópica 2 veces por día durante 12 semanas. La

combinación de adapaleno y clindamicina tópica fue más efectiva que la clindamicina tópica sola en reducir el total de lesiones (46.7% vs 25.5%), lesiones inflamatorias (55% vs 44.2%), y lesiones no inflamatorias (42.5% vs 16.3%).³⁹ En otro estudio multicéntrico, aleatorizado se incluyeron 467 pacientes con acné severo, recibían la combinación de adapaleno 0.1% gel y doxiciclina oral, o gel vehículo y doxiciclina oral durante 12 semanas. Comparado con doxiciclina oral sola, la combinación de adapaleno y doxiciclina oral resultó en una reducción del porcentaje del total de lesiones (61% vs 45%), lesiones inflamatorias (65% vs 59%) y lesiones no inflamatorias (60% vs 41%).⁴⁰

Tolerabilidad

El adapaleno generalmente provoca irritación cutánea leve en algunos pacientes con acné tratados con la presentación en loción una vez al día, gel acuoso o gel alcohólico al 0.3 o 0.1%. En los pacientes tratados con la fórmula en gel 0.1% se espera que ocurra eritema, sequedad cutánea, prurito y ardor en el 10 al 40% de los pacientes.³⁴

Se ha reportado que el adapaleno 0.1% en gel acuoso es significativamente mejor tolerado que la tretinoína en gel 0.025% y que no hay diferencias estadísticamente significativas en la tolerabilidad del adapaleno en loción 0.1% en comparación con la tretinoína en gel 0.025%.⁴³

El adapaleno tiene una estructura química que es más estable que la tretinoína la luz y oxidación. A diferencia del gel de isotretinoína, el adapaleno se formula en un gel acuoso lo que mejora la tolerabilidad. No obstante, adapaleno es mejor tolerado que otras formulaciones de tretinoína (crema y gel en microesferas).

En la Tabla 9 se muestra un resumen de estudios terapéuticos aleatorizados que comparan la eficacia y tolerabilidad de adapaleno y otros retinoides aplicados una vez al día por la noche, durante 12 semanas, en pacientes con acné facial leve a moderado.

Dosis y administración.

Adapaleno 0.1 y 0.3% gel se aplica en capa fina y uniforme en el área afectada, una vez al día, de preferencia antes de dormir, y después del lavado con un dermolimpiador suave. Asegurar que las áreas de aplicación estén limpias y secas. Debe evitarse aplicar cerca de ojos y boca.

Se recomienda iniciar con la concentración al 0.1%, y dependiendo de la tolerancia y la severidad del caso, se puede ir incrementando la dosis y la concentración. En la fase de mantenimiento se puede utilizar adapaleno al 0.1 %.

Aunque el adapaleno no se ha detectado en plasma de pacientes tratados con la formulación en gel una vez al día durante 12 semanas, es catalogado como categoría C en el embarazo.

ISOTRETINOÍNA.

La isotretinoína de administración oral sigue siendo el patrón de referencia de la terapia contra el acné infamatorio severo o resistente a los tratamientos convencionales, o en los casos en que aparecen rápida y tempranamente cicatrices residuales. Las dosis de 0.5 a 1 mg por kilogramo de peso, hasta alcanzar una dosis total de 120 a 150 mg por kilogramo de peso, siguen recomendándose y tienen vigencia en el tratamiento de pacientes con acné infamatorio severo.¹²

Al prescribir isotretinoína sistémica, es necesario establecer una estrecha relación médico-paciente, solicitar la firma del consentimiento informado de riesgos y no embarazo para disminuir el riesgo de teratogénesis.¹²

Farmacocinética

El medicamento se absorbe mejor en el intestino delgado poco tiempo después de comer (molécula lipofílica), aparece en sangre 30 minutos después de su administración y su concentración pico plasmática se alcanza 2 a 3 hr después, aparentemente en relación lineal a la dosis. La isotretinoína transportada en suero está unida casi exclusivamente a las proteínas del plasma con las cuales tiene gran afinidad. Se distribuye rápidamente a través de todo el cuerpo con una vida media de eliminación de 10 a 20 hr en dosis única o múltiple. Cuando se administra regularmente alcanza niveles sanguíneos estables a los 6 días; no se almacena en tejido graso y en piel se detecta concentraciones hasta el 60% de los niveles encontrados en la sangre.⁴⁷

Por acción de la isomerasa hepática un 25% de la isotretinoína se transforma en tretinoína, la que a su vez puede volver a convertirse en isotretinoína. Luego, tanto la tretinoína como la isotretinoína se oxidan por acción de las oxidasas del citocromo p-450 en los metabolitos 4-oxo-isotretinoína y 4-oxo-trans-retinoico, los cuales también pueden interconvertirse. La 4-oxo-isotretinoína es el principal metabolito por su concentración 4 a 5 veces mayor que la de la isotretinoína; le sigue el 4-oxo-retinoico y en menor concentración la tretinoína.⁴⁷

En estudios recientes se observó que los metabolitos de la isotretinoína fueron al menos dos veces más potentes en inhibir la acción del sebocito, por lo que se ha

planteado que la isotretinoína (pro-droga) ejerce su acción sebosupresora a través de sus metabolitos, especialmente la tretinoína formada *in situ*, con una alta afinidad por los receptores RAR γ e inhibe la proliferación y actividad de los sebocitos. La vida media de eliminación de sus metabolitos se reporta de 20 a 30 hr en algunas series y 11 a 50 hr en otras. En un plazo no mayor de 2 semanas de haber suspendido la isotretinoína, ésta desaparece en sangre al igual que sus metabolitos.⁴⁷

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción del estereoisómero 13-*cis* del ácido retinoico estaría enmarcado en:⁴⁷

1. Marcada actividad sebosupresora hasta de 90%: modificación de la composición de los lípidos cutáneos, aumento de los esteroides libres y ceramidas, disminución de los glicéridos y ácidos grasos libres (por lo que resulta un sebo más rico en ácido linoleico y otros ácidos grasos circulantes), disminución del tamaño de las glándulas sebáceas e inhibición de la proliferación de sebocitos.
2. Disminución de la queratosis folicular y la comedogénesis, aparentemente por disminución de formación y/o aumento en el grado de separación de los corneocitos dentro del ducto pilosebáceo.
3. Efectos sobre las microflora: reducción del *P. acnes* de manera indirecta al alterar el microclima folicular.
4. Antiinflamatorio.

TABLA 9. EFICACIA DE ADAPALENO COMPARADO CON OTROS RETINOIDES EN PACIENTES CON ACNÉ LEVE A MODERADO.

Referencia	No. de pacientes	Formulación	Resultados (% disminución comparado con el basal)				Tolerabilidad cutánea
			Lesiones inflamatorias	Lesiones no inflamatorias	Lesiones totales	Puntuación global	
Alirezai y cols. ⁴¹	29	ADP 0.03% gel ^b	47	67	60	ND	ADP > TTN
	30	ADP 0.1% gel ^b	65	73	75	77 ^a	
	30	TTN 0.025% gel	71	81	80	74 ^a	
Cunliffe y cols. ⁴²	268 (total)	ADP 0.1% gel ^b	55	63	63	ND	ADP > TTN
		TTN 0.025% gel	60	64	64		
Ellis y cols. ⁴³	297 (total)	ADP 0.1% loción	54	58	54	ND	ADP = TTN
		TTN 0.025% gel	52	55	52		
Shalita y cols. ³¹	149	ADP 0.1% gel ^b	48	46	49	ND	ADP > TTN
	139	TTN 0.025% gel	38	33	37		
Verschoore y cols. ³⁵	24	ADP 0.03% gel ^c	56	71		50 ^a	ADP = TTN
	24	ADP 0.1% gel ^c	69	83	79	70 ^a	
	24	TTN 0.025% gel	50	83	73	56 ^a	
Cunliffe WJ ³⁶	450	ADP 0.1% gel	ND	ND	63	ND	ADP > TTN
	450	TTN 0.025% gel			63		
Nyrady J ³⁷	ND	ADP 0.1% gel	ND	ND	33	ND	ADP > TTN
		TTN 0.1% gel			35		
Thiboutot D ³⁸	261	ADP 0.1% gel	58	43	48	17 ^d	ADP 0.1 = ADP 0.3
	258	ADP 0.3% gel	63	52	56	23 ^d	
	134	Vehículo gel	47	29	36	10 ^d	
Pariser D ⁴⁴	101	ADP 0.1% gel	ND	ND	50	27 ^d	ADP > TZT
	101	TZT 0.1% crema	ND	ND	50	27 ^d	
Thiboutot D ⁴⁵	86	ADP 0.3% gel	67	55	61	24 ^d	ADP > TZT
	86	TZT 0.1% gel	59	55	57	25 ^d	

a. Índice de Severidad del Acné (Método de Burke & Cunliffe).⁽⁴⁶⁾

b. Gel acuoso.

c. Gel alcohólico.

d. % pacientes con éxito [IGA⁽³⁸⁾ 0 ó 1].

Abreviaturas y símbolos: ADP= Adapaleno; TTN= Tretinoína; TZT= Tazaroteno; ND= No se proporcionan datos. > indica tolerabilidad superior de adapaleno determinado por la severidad de síntomas (eritema, ardor, prurito, xerosis); = indica tolerabilidad similar de ambos medicamentos.

TRATAMIENTO HORMONAL.

El propósito del tratamiento hormonal para pacientes con acné consiste en oponerse a los efectos de los andrógenos en la glándula sebácea y, por tanto, a la producción de sebo. Otro probable efecto es la regularización de la diferenciación epidérmica en el infundíbulo folicular que inhibe la hiperqueratinización y la formación de microcomedones.¹²

El tratamiento con hormonales en pacientes sin alteraciones endocrinológicas sigue siendo controversial. Lo que más se prescribe para tratar el acné son las combinaciones anticonceptivas con etinilestradiol y antiandrógeno, como el acetato de ciproterona o la drospirenona.¹²

El tratamiento hormonal está indicado en pacientes con acné e hiperandrogenismo ovárico o suprarrenal, o con signos y síntomas de síndrome metabólico con resistencia periférica a la insulina, obesidad, acantosis nigricans, anovulación con hipomenorrea, hirsutismo y seborrea. También puede recurrirse a estos hormonales como alternativa para algunas pacientes con acné resistente a los tratamientos convencionales, luego de descartar el correcto cumplimiento a la terapia médica o en el caso de cuadros de difícil control.¹²

Los medicamentos que pueden prescribirse como antiandrogénicos son: acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, espironolactona, drospirenona, desogestrel, progestinas y la flutamida.¹²

La metformina también puede ser útil para pacientes con acné y antecedentes de resistencia periférica a la insulina, obesos, con acantosis nigricans u otros indicios de síndrome metabólico. Las dosis son variables y pueden indicarse en los límites de 1 a 2 gr por día.¹²

PARTE II. DESARROLLO DEL ESTUDIO.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

Las variedades de tratamiento del acné hasta este momento son numerosas, sin embargo, la terapia idónea del acné aún no se encuentra. De entre las muchas opciones de tratamiento para el acné leve a moderado destacan los retinoides tópicos, de los cuales el ácido retinoico y el adapaleno son los más importantes. El adapaleno ofrece mayores ventajas sobre el ácido retinoico sobre todo en cuanto a la menor presencia de eventos adversos, la posibilidad de dosificación matutina y de combinarse con peróxido de benzoílo. La concentración disponible en México es al 0.1%, siendo equivalente en potencial exfoliante al ácido retinoico al 0.025%. Se está probando actualmente una nueva concentración de adapaleno al 0.3%, sin embargo, en México no existen estudios sobre la equivalencia de este producto con otros retinoides de alta concentración (por ejemplo, tretinoína 0.05%).

Consideramos importante realizar un estudio prospectivo con esta nueva concentración de adapaleno para evaluar su eficacia y tolerabilidad en nuestra población y así ampliar el las opciones terapéuticas para tratar los casos de acné leve y moderado.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es superior la eficacia y seguridad del adapaleno gel 0.3%, en el manejo del acné vulgar leve a moderado en comparación con adapaleno gel 0.1%, tretinoína gel 0.05% y placebo?

III. HIPÓTESIS.

La eficacia y seguridad del adapaleno gel 0.3%, es superior al de adapaleno gel 0.1% y tretinoína gel 0.05%, en el manejo del acné vulgar leve a moderado.

IV. OBJETIVOS.

General:

Evaluar la eficacia y la seguridad del adapaleno gel 0.3% en el manejo del acné leve a moderado en cara.

Específico:

- Evaluar la eficacia del adapaleno gel 0.1% en el control a 4, 8 y 12 semanas de las lesiones del acné en cara.
- Evaluar la eficacia de tretinoína gel 0.05% en el control a 4, 8 y 12 semanas de las lesiones del acné en cara.
- Evaluar la seguridad del adapaleno gel 0.1% durante el tratamiento a través de la monitorización de sus eventos adversos.
- Evaluar la seguridad del adapaleno gel 0.3% durante el tratamiento a través de la monitorización de sus eventos adversos.
- Evaluar la seguridad de tretinoína gel 0.05% durante el tratamiento a través de la monitorización de sus eventos adversos.

V. MATERIAL Y MÉTODO.

Tipo y Diseño del estudio:

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, con grupo paralelo, doble ciego, unicéntrico. La duración del estudio fue de 10 meses contados a partir de la autorización del proyecto de investigación. El doble ciego se realizó de la siguiente manera:

- Primer ciego.- Paciente.
- Segundo ciego.- Investigadores.
 - Dra. Yareni Salas.- Interrogatorio del paciente, recolección de datos.
 - Dr. Andrés Tirado.- Recepción y dispensa de medicamento.
- Observador externo.-
 - Dra. Rosa María Ponce.- Apertura de cegado a solicitud de Investigador principal.

Población y tamaño de muestra:

Se estudió la población que acudió a la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Todos los pacientes que se incluyeron fueron diagnosticados con acné vulgar leve a moderado de acuerdo a la Clasificación Internacional del Acné (Anexo 1).

Para determinar el tamaño de la muestra, se aplicó la siguiente fórmula: $n = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2/d^2$, en donde n es el número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos, Z_{α} es

el valor de Z correspondiente al riesgo α fijado y $Z\beta$ el del riesgo β fijado. Se consideró como S^2 a la varianza de la distribución de la variable cuantitativa que aparentemente existe en el grupo control (referencia) y d^2 al valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

Con el cálculo de la muestra, se tiene que cada grupo debía incluir 30 sujetos, más 5 pacientes considerando un 15% de pérdidas, sin embargo se incluyeron 28 sujetos en el grupo 1 y 27 sujetos en cada uno de los demás grupos.

Se llevó a cabo un método de muestreo probabilístico, basándonos en casos consecutivos que cumplieran con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de la muestra. La asignación de tratamiento se hizo mediante bloques balanceados, con lo que se limitó la posibilidad de desbalances en la asignación de tratamientos. Para hacer lo anterior, ensamblamos 12 bloques formado cada uno por 10 celdas, donde se representaba el tipo de tratamiento con A, B, C, o D.

Para asignar el número de uso de cada bloque se utilizó una tabla de números aleatorios.

A	B	C	D	A	B	C	A	B	C	A	D
A	A	C	C	C	B	A	D	A	B	D	C
A	D	A	D	B	D	B	B	D	D	B	A
B	C	D	A	A	D	B	A	D	C	C	A
B	B	D	D	C	A	D	B	A	C	D	B
B	D	B	D	D	C	A	C	B	A	D	C
C	B	D	A	B	C	D	A	D	B	D	D
C	C	A	B	D	A	C	C	A	C	C	A
C	B	A	C	B	D	A	B	C	A	C	D
D	D	B	C	A	B	C	B	C	B	A	B

Criterios de Selección

Inclusión

1. Sujetos mayores de 18 años de edad, con acné vulgar leve a moderado (Anexo 1), que afectaba exclusivamente cara.
2. Registrados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.
3. Género femenino ó masculino.

No inclusión.

1. Pacientes con antecedente de mal apego al tratamiento (pacientes que no acudieran al menos al 80% de sus consultas cotidianas).
2. Pacientes con acné o alguna dermatosis inflamatoria, residual (quistes) y/o neoplásica maligna en piel facial.
3. Pacientes con hipersensibilidad conocida al adapaleno, o a cualquier retinoide tópico.
4. Pacientes con uso de otro agente experimental o no en cara en los 7 días previos a la inclusión.
5. Pacientes con infecciones que afectaran la piel facial.
6. Pacientes que, en base al curso previo de la enfermedad o la opinión del investigador, no fuera adecuado que se incluyeran en el estudio.

Exclusión.

1. Pacientes que desarrollaran algún evento adverso serio. La severidad del evento adverso fue determinada por el paciente y/o por el investigador.
2. Retiro del consentimiento informado.
3. Mal apego al tratamiento (se define mal apego al tratamiento cuando el paciente no acude a más de 1 visita de seguimiento). Se excluyeron del estudio pero se incluyeron en el análisis.

Variables de Estudio.

Variable en estudio dependiente (Desenlace).

- Cantidad de lesiones de acné.
 - Categoría.- Cuantitativa.
 - Escala de medición.- Discreta.
 - Unidad de medición.- Unidades arbitrarias.
 - Operacionalización.- La medición de las lesiones se hizo dos pasos, primero con el mapeo en 4 cuadrantes de la cara, con el conteo de las lesiones individuales por cuadrante. El segundo paso consistió en utilizar el método de Burke y Cunliffe⁴⁶ mediante la siguiente fórmula: Índice de Severidad del Acné (ISA): pápulas + (2 x pústulas) + (0.25 x comedones). De acuerdo con estudios previos con retinoides tópicos de tercera generación, se consideró eficacia, una reducción del 75% de las lesiones a 12 semanas de tratamiento.

Variables en estudio secundarias.

- Edad.
 - Categoría.- Cuantitativa.
 - Escala de medición.- Discreta
 - Unidad de medición.- Años.
 - Operacionalización.- Años cumplidos al momento de iniciar el estudio.

- Género
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Nominal (Dicotómica)
 - Unidad de medición.- Genotipo hombre o mujer.
 - Operacionalización.- El género al que pertenezca de nacimiento el paciente.

Variable independiente (Predictora).

- Tipo de tratamiento
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Nominal (dicotómica)
 - Unidad de medición.- *Tratamiento 1, 2, 3 o 4.*

Procedimiento.

1. El paciente fue seleccionado de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México en base a criterios de selección.
2. Al considerar al paciente como apto para el estudio, se procedió a entrevista dirigida donde se le interrogó acerca del consentimiento informado para participación en el estudio (Anexo 2).
3. Se aplicó cuestionario de colección de datos, por lo que se requirió nuevo interrogatorio y exploración física dirigida (Anexo 3).
4. A los sujetos seleccionados se les asignó un número de sujeto único con el que se identificó.

5. De acuerdo al método de muestreo (números aleatorios), se les asignó el tratamiento que les correspondió. El producto en estudio (adapaleno gel 0.3%) fue donado por Advaita, S.A. de C.V., al igual que el tratamiento paralelo (tretinoína gel 0.05%) y el placebo (gel inerte).
6. La aplicación del producto fue en las noches, previo lavado de cara únicamente con agua, en capa uniforme, en cantidad de 1gr por aplicación (medio pulpejo de dedo índice), que se aplicó en toda la superficie facial, lavando con agua al siguiente día por la mañana.
7. Se requirieron un total de 4 visitas durante el estudio: Una visita basal, a las 4, 8 y 12 semanas.
8. La evaluación de la eficacia se realizó a través del uso de la valoración clínica con registro en la hoja de datos (Anexo 3).
9. La seguridad se evaluó registrando los eventos adversos.

Análisis Estadístico.

Todos los resultados obtenidos en el estudio se registraron en listados y tablas de resumen. Se obtuvieron estadísticas descriptivas en cada visita del estudio. Para las variables continuas se calculó la media, desviación estándar, máximo y mínimo.

-Objetivo.- Evaluar la eficacia comparada del tratamiento en el manejo del acné vulgar.
Técnica estadística.- Para llevar a cabo lo anterior se realizó un análisis de varianza de dos vías (eficacia sobre tiempo), para determinar si hubo diferencias en la cantidad de lesiones y en el tiempo de respuesta al mismo.

Debido a que la distribución de datos no era normal, se utilizó la prueba de rangos de U Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre los tratamientos; para evaluar la eficacia de cada tratamiento en el seguimiento se usó un modelo mixto de medidas repetidas; y para comparar la eficacia del tratamiento en los cuatro grupos se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

VI. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Se garantizó la autonomía del paciente solicitando la firma de una carta de consentimiento, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio sin que esto redundase en la calidad de su atención.

La investigación se clasificó como de riesgo mínimo. El medicamento en cuestión se ha reportado como seguro. El proyecto se sometió a consideración del Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México.

VII. RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

Factores demográficos y clínicos.

Se incluyeron 109 pacientes entre mayo de 2009 a marzo de 2010 que se distribuyeron en cuatro grupos:

- Grupo 1: 28 sujetos (25.69%).

- Grupo 2, 3 y 4: 27 sujetos (24.77%) en cada uno.

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes se resumen en la Tabla 11.

Edad.-

El promedio de edad del total de los sujetos fue 20 años, con un rango de 11 a 40 años y una desviación estándar de ± 6.15 . La mayoría tenía entre 16 y 20 años (44.95%, 49 sujetos); el 20.18% estuvo constituido por el grupo etario entre 10 y 15 años; el 17.43% (19 sujetos) por aquellos entre 21 a 25 años; sólo 9 pacientes tenían entre 26 y 30 años (8.26%); 8 pacientes entre 31 y 35 años (7.34%) y 2 pacientes entre 36 y 40 años, constituyendo el 1.83%.

- Grupo 1: El promedio de edad fue de 19.21 años, con un rango de 12 a 31 años y una desviación estándar de ± 4.86 .
- Grupo 2: El promedio de edad fue de 18.70 años, con un rango de 13 a 29 años y una desviación estándar de ± 4.37 .
- Grupo 3: El promedio de edad fue de 22.48 años, con un rango de 11 a 37 años y una desviación estándar de ± 7.03 .
- Grupo 4: El promedio de edad fue de 20.00 años, con un rango de 11 a 40 años y una desviación estándar de ± 7.43 .

La distribución de la población por grupo etario se muestra en la Figura 6.

Género.-

Se incluyeron 45 sujetos del sexo masculino (41.28%) y 64 sujetos del sexo femenino (58.71%).

- Grupo 1: El 43% (12) fueron del sexo masculino y 57% (16) fueron del sexo femenino.
- Grupo 2: El 52% (14) fueron del sexo masculino y 48% (13) fueron del sexo femenino.
- Grupo 3: El 41% (11) fueron del sexo masculino y 59% (16) fueron del sexo femenino.
- Grupo 4: El 30% (8) fueron del sexo masculino y 70% (19) fueron del sexo femenino.

La distribución de la población por género se muestra en la Figura 7.

Figura 6. Distribución de la población por grupos etarios.

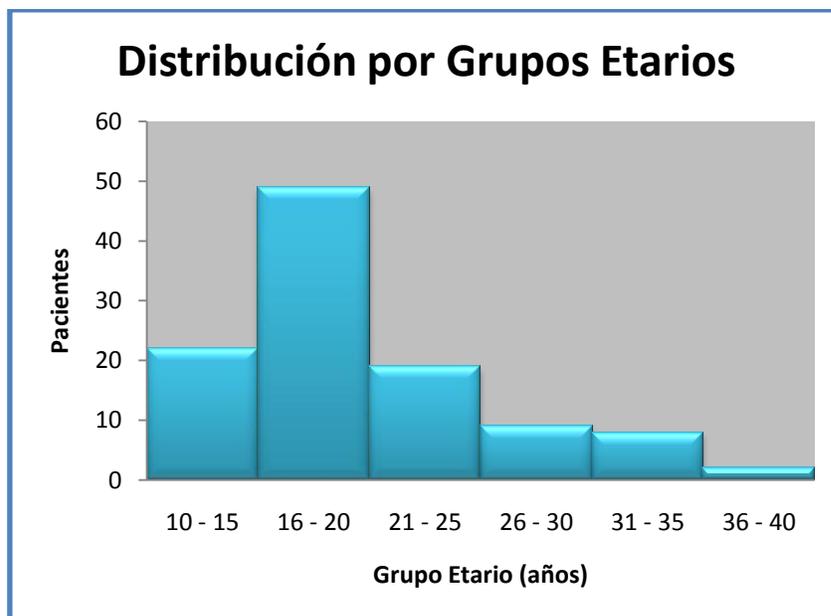
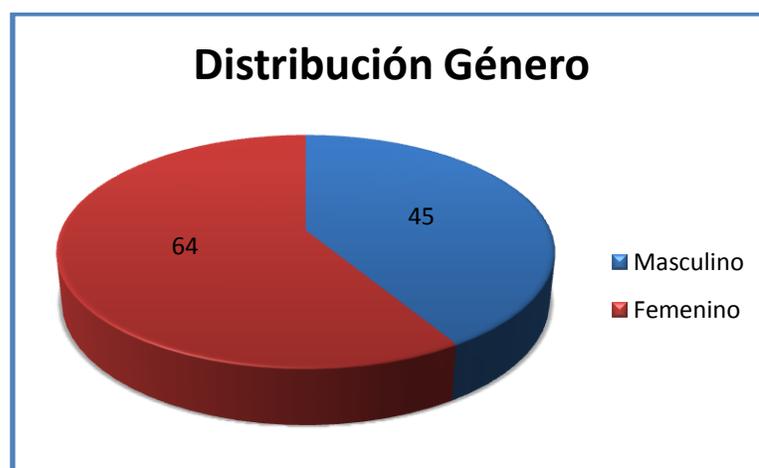


Figura 7. Distribución de la población por género.



Cantidad de lesiones.-

- El número promedio de pápulas en el grupo 1 fue 4.11 ± 5.83 ; en el grupo 2 6.63 ± 8.89 ; en el grupo 3 fue 3.74 ± 4.58 y en el grupo 4 fue 4.11 ± 4.86 .
- El número promedio de pústulas en el grupo 1 fue 1.79 ± 3.98 ; en el grupo 2 fue 2.41 ± 6.36 ; en el grupo 3 fue 1.07 ± 1.88 y en el grupo 4 fue 0.85 ± 1.29 .
- El número promedio de comedones en el grupo 1 fue 61.82 ± 65.63 ; en el grupo 2 fue 45.56 ± 35.17 ; en el grupo 3 fue 63.26 ± 88.14 y en el grupo 4 fue 37.89 ± 32.71 .

Índice de Severidad del Acné (ISA).-

- La media del ISA en el grupo 1 fue 23.29 ± 20.16 , en el grupo 2 fue 22.83 ± 17.39 , en el grupo 3 fue 21.70 ± 20.27 , y en el grupo 4 fue 14.66 ± 10.65 . No existieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los cuatro grupos.

TABLA 10. DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA ESTUDIADA.

		Grupo 1 (Adapaleno 0.3%) n=28 (25.69%)	Grupo 2 (Placebo) n=27 (24.77%)	Grupo 3 (Adapaleno 0.1%) n=27 (24.77%)	Grupo 4 (Tretinoína 0.05%) n=27 (24.77%)	Valor de p
Edad (años)		19.21	18.70	22.48	20.00	
	media ± DE	4.86	4.37	7.03	7.43	
Género	Masculino	12 43%	14 52%	11 41%	8 30%	
	Femenino	16 57%	13 48%	16 59%	19 70%	
Pápulas (unidades)		4.11	6.63	3.74	4.11	
	media ± DE	5.83	8.89	4.58	4.86	
Pústulas (unidades)		1.79	2.41	1.07	0.85	
	media ± DE	3.98	6.36	1.88	1.29	
Comedones (unidades)		61.82	45.56	63.26	37.89	
	media ± DE	65.63	35.17	88.14	32.71	
ISA (unidades)		23.29	22.83	21.70	14.66	0.285

DE= Desviación estándar.

ISA= Índice de Severidad del Acné.

COMPARACIONES ENTRE GRUPOS.

En la Figura 8 se muestran las comparaciones entre los grupos de tratamiento.

- En la visita basal, la media del ISA del grupo 1 fue 23.29 ± 20.16 ; en el grupo 2 fue 22.83 ± 17.39 ; en el grupo 3 fue 21.7 ± 20.27 y en el grupo 4 la media fue 14.66 ± 10.65 , sin diferencias estadísticamente significativas entre estos valores ($p > 0.05$).
- A las 4 semanas, la media del ISA en el grupo 1 fue 19.17 ± 18.24 ; en el grupo 2 fue 17.54 ± 15.39 , en el grupo 3 fue 16.58 ± 19.69 y en el grupo 4 fue 13.58 ± 16.73 , sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).
- A las 8 semanas, la media del ISA del grupo 1 fue 12.33 ± 10.31 ; la media del grupo 2 fue 13.95 ± 14.46 , en el grupo 3 fue 14.48 ± 11.36 y en el grupo 4 fue 7.07 ± 6.81 , sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).
- A las 12 semanas, la media del ISA del grupo 1 fue 10.5 ± 13.87 ; en el grupo 2 fue 8.82 ± 6.74 ; en el grupo 3 fue 5.18 ± 6.73 y en el grupo 4 fue 2.7 ± 2.01 . Únicamente con diferencia estadísticamente significativa entre el grupo 2 (placebo) y el grupo 4 (tretinoína 0.05%), ($p = 0.028$).

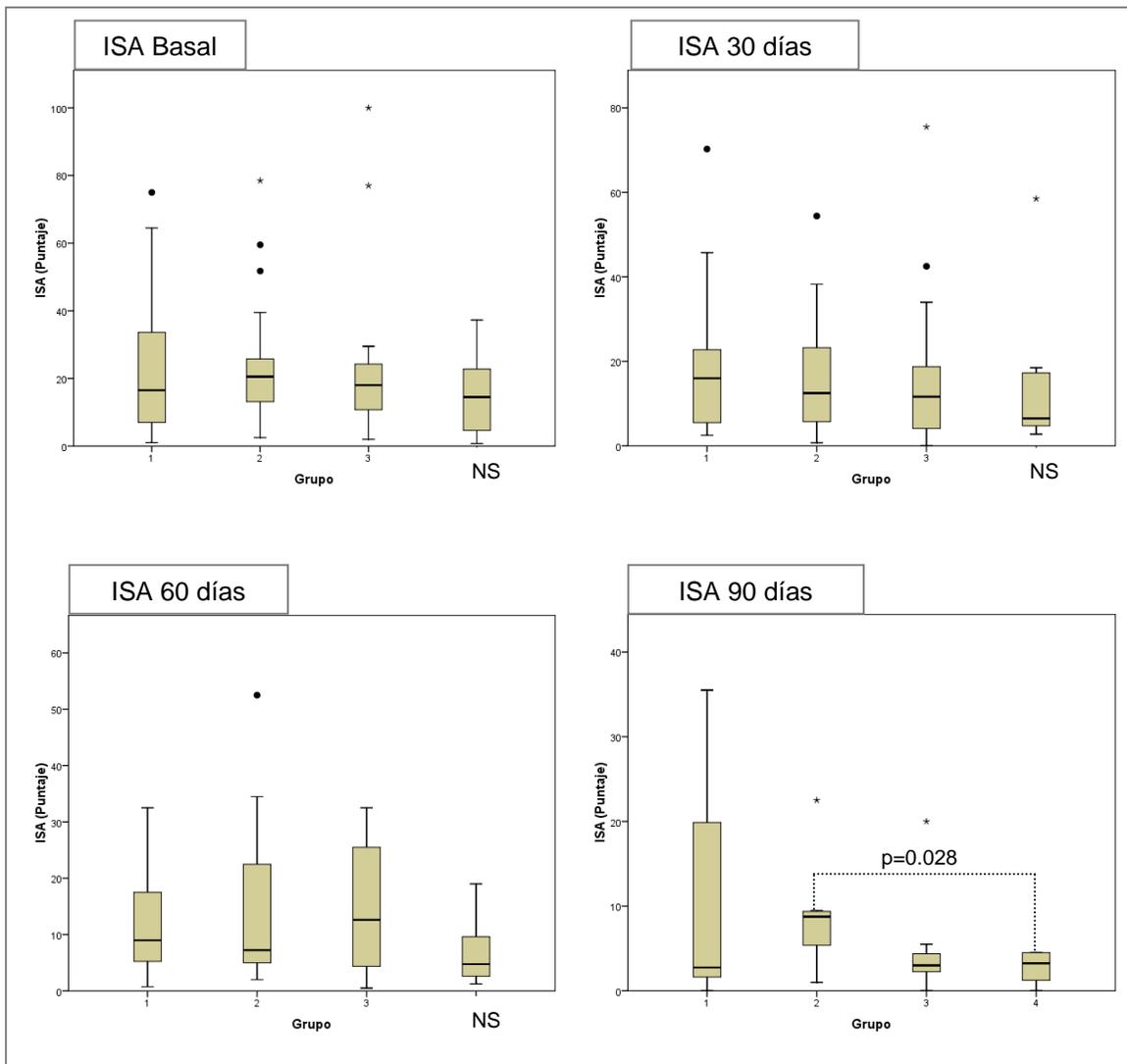
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

La variable principal de eficacia fue el Índice de Severidad del Acné (ISA). Se consideró eficacia, una reducción del 75% de las lesiones a 12 semanas de tratamiento.

La media del ISA en cada visita y su desviación estándar se muestran en la Tabla 11.

En el grupo tratado con adapaleno 0.3%, a los 90 días se observó mejoría estadísticamente significativa ($p=0.045$), al igual que en el grupo de adapaleno 0.1% ($p=0.032$) y en el de tretinoína 0.05% ($p=0.015$). El grupo tratado con placebo no tuvo mejoría estadísticamente significativa ($p=0.068$) (Figura 9).

Figura 8. Comparación entre grupos del Índice de Severidad del Acné.



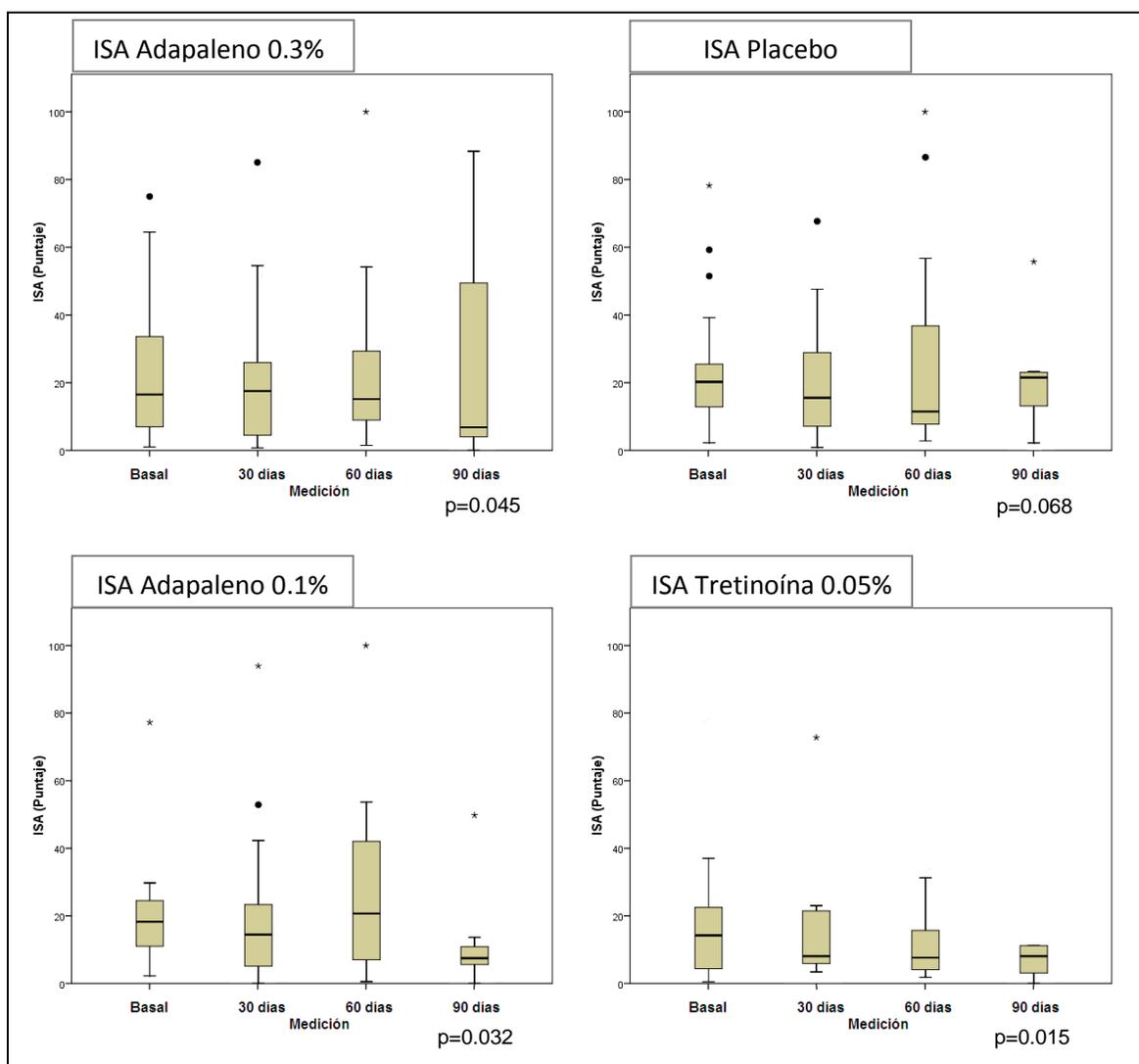
Grupo 1: Adapaleno 0.3%. Grupo 2: Placebo. Grupo 3: Adapaleno 0.1%. Grupo 4: Tretinoína 0.05%. ISA= Índice de Severidad del Acné. NS= No significativo.

TABLA 11. ÍNDICE DE SEVERIDAD DEL ACNÉ.

Tratamiento	ISA Basal	ISA 30 días	ISA 60 días	ISA 90 días	Valor de p
Adapaleno 0.3%	23.29 ± 20.16	19.17 ± 18.24	12.33 ± 10.31	10.5 ± 13.87	0.045
Placebo	22.83 ± 17.39	17.54 ± 15.39	13.95 ± 14.46	8.82 ± 6.74	0.068
Adapaleno 0.1%	21.7 ± 20.27	16.58 ± 19.69	14.48 ± 11.36	5.18 ± 6.73	0.032
Tretinoína	14.66 ± 10.65	13.58 ± 16.73	7.07 ± 6.81	2.7 ± 2.01	0.015

ISA= Índice de Severidad del Acné.

Figura 9. Gráfica de eficacia.



ISA= Índice de Severidad del Acné.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

La seguridad fue evaluada en función de la aparición de efectos adversos (tolerabilidad) tras la aplicación de los productos. Los resultados de las determinaciones de la tolerabilidad local se reportan en la Figura 10, donde se observa que 89.65% de los pacientes que concluyeron el estudio toleraron los tratamientos. Sólo 3 sujetos reportaron eventos adversos (eritema, ardor y prurito), uno en cada grupo, excepto en los que fueron tratados con adapaleno 0.03% (Figura 11).

Un paciente del grupo tratado con adapaleno 0.1% presentó eritema, ardor y prurito intensos en la visita a los 30 días por lo cual retiró su consentimiento para continuar en el estudio. En el grupo tratado con tretinoína 0.05% un paciente refirió los mismos eventos adversos, pero fueron de leve intensidad y le permitieron terminar el estudio. En el grupo del placebo un paciente refirió eritema, ardor y prurito de intensidad leve, sin embargo retiró su consentimiento por otro motivo (exacerbación del acné).

Figura 10. Eventos adversos.

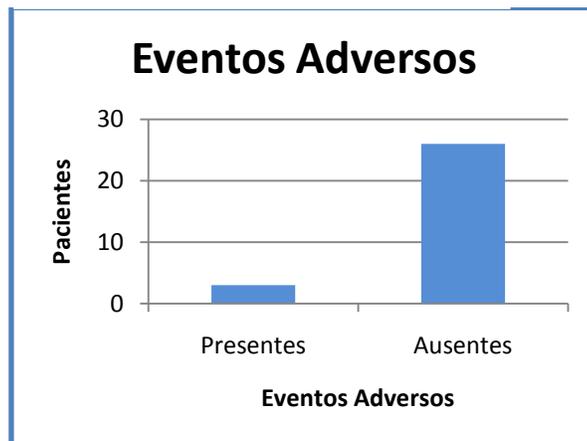
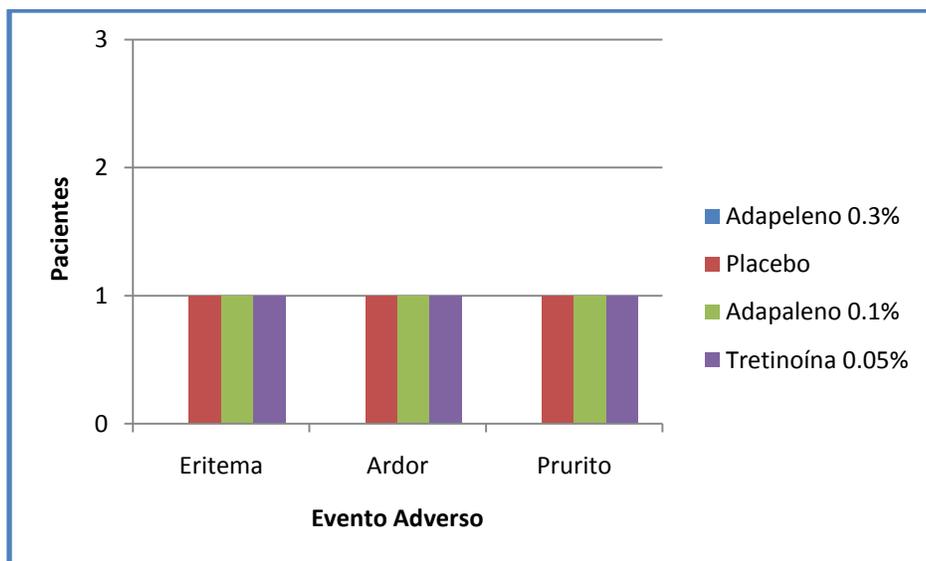


Figura 11. Eventos adversos en cada grupo de tratamiento.



VIII. DISCUSIÓN

El acné vulgar es la enfermedad de la piel más frecuente en la adolescencia y se puede decir que prácticamente afecta en algún modo a todos los seres humanos entre los 12 y 20 años, justo en la etapa en la que al adolescente le preocupa mucho su aspecto físico y por lo tanto afecta su calidad de vida.

En México afecta al 20-25% de la población entre 12 y 20 años y no existe fecha límite para su desaparición, en muchos pacientes el acné remite en pocos años, pero hasta en el 20% persiste después de los 20 años; predomina ligeramente en varones y en el grupo de edad de los 20 años predomina en mujeres. En este estudio, el promedio de edad de los sujetos fue 20 años, el 42.20% de la muestra estudiada tenían más de 20 años y de éstos el 65.21% eran del género femenino como lo indican las estadísticas.

Existen numerosas variedades de tratamiento para esta entidad, pero hasta el momento actual ninguno es idóneo. Respecto al tratamiento del acné leve a moderado, la Alianza Global para Mejorar el Acné recomienda usar retinoides tópicos como primera línea, ya sea solos o en combinación, así mismo recomiendan su uso como terapia de mantenimiento.²¹ Entre los retinoides tópicos, la tretinoína y el adapaleno son los más importantes. Las concentraciones de adapaleno disponibles en México son al 0.1% y recientemente 0.3%, la primera es equivalente en potencial exfoliante al ácido retinoico al 0.025%, sin embargo, no existen estudios en México sobre la equivalencia de esta nueva concentración con la tretinoína 0.05%. Por lo anterior, se realizó un estudio para evaluar si la eficacia y seguridad del adapaleno gel 0.3% es superior al de adapaleno gel 0.1% y tretinoína gel 0.05%, en el manejo del acné vulgar leve a moderado.

Al inicio del estudio no existía diferencia estadísticamente significativa entre los 4 grupos con respecto al ISA. La tretinoína demostró eficacia más rápida, como se evidencia por marcada reducción de las lesiones desde el primer mes de tratamiento, además, esta mejoría aumento en las visitas subsecuentes y alcanzó el índice de severidad de acné más bajo a los 90 días. El adapaleno 0.1% desde los 30 días mostró disminución de la media del ISA aunque con incremento del rango, y a los 90 días presentó un valor estadísticamente significativo. El grupo tratado con adapaleno 0.3%, a los 30 días presentó una elevación discreta de la media del ISA pero con un rango menor, a partir de la segunda visita comenzó a descender manteniéndose en niveles bajo hasta concluir el estudio.

En México no existen estudios previos que comparen la seguridad y eficacia de adapaleno 0.3% con la tretinoína 0.05%, nosotros encontramos que la eficacia de ambos medicamentos fue similar, además el adapaleno fue mejor tolerado que la tretinoína.

Se observó que a las 12 semanas ninguno de los 3 grupos tratados con medicamento (adapaleno 0.3%, adapaleno 0.1% y tretinoína 0.05%) tuvieron diferencia estadísticamente significativa respecto a su eficacia, es decir, que adapaleno 0.3% es igualmente efectivo que adapaleno 0.1% y tretinoína 0.025% por lo que se rechaza la hipótesis de investigación. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por Brad y sus colaboradores⁶ en una revisión sobre el adapaleno en 2008, donde indica que en base a la mayoría de los estudios clínicos que han comparado la eficacia del adapaleno y la tretinoína han mostrado que los dos compuestos son igualmente efectivos en

reducir el número de lesiones faciales inflamatorias y no inflamatorias en pacientes con acné vulgar.

Por otro lado, Thiboutot³⁹ y sus colaboradores reportan en un estudio multicéntrico, fase III, que el adapaleno 0.3% mostró una reducción mayor en el total de lesiones y en el conteo de lesiones inflamatorias al compararlo con adapaleno 0.1%, sin embargo en nuestro estudio encontramos que la efectividad de ambos fue similar.

Se reporta que en los pacientes tratados con adapaleno 0.1% gel, se espera que ocurra eritema, prurito y ardor en el 10 al 40% de los pacientes²⁷; en este estudio éstos se presentaron con menor frecuencia ya que sólo un paciente los refirió, sin embargo fueron de alta intensidad por lo que el paciente retiró su consentimiento para continuar en el estudio. La tretinoína también fue bien tolerada, ya que presentó la misma frecuencia de eventos adversos, de leve intensidad, y permitieron que el paciente concluyera el estudio. Adapaleno 0.3% mostró mayor tolerabilidad local en todas las evaluaciones ya que ningún paciente de este grupo reportó eventos adversos.

IX. CONCLUSIONES.

- El acné es una de las enfermedades de la piel más comunes y cuyo tratamiento se encuentra regulado en base a la severidad de los síntomas.
- De las diversas opciones de tratamiento, los retinoides tópicos son de los recursos más utilizados incluso en la terapia de mantenimiento.
- Los estudios que comparan la eficacia entre los diferentes tipos de retinoides tópicos concuerdan que no existen serias diferencias entre ellas, siendo el principal factor que los distingue el perfil de seguridad que presentan.
- El adapaleno en comparación con el ácido retinoico, muestra el mismo perfil de eficacia pero con menores efectos adversos y una mayor tolerabilidad.
- No existen hasta ahora estudios en nuestro país que evalúen en población mexicana la eficacia y tolerabilidad de los principales retinoides tópicos de uso cotidiano en acné.
- En nuestro estudio se demostró que la eficacia del adapaleno 0.3% gel es similar al de adapaleno gel 0.1% y tretinoína gel 0.05%, en el manejo del acné vulgar leve a moderado, y con un mejor perfil de tolerabilidad.
- La nueva formulación de Adapaleno 0.3% nos permite tener mayor flexibilidad terapéutica, al ser otra opción para el tratamiento del acné vulgar leve a moderado con una dosis más alta y buena tolerabilidad.

REFERENCIAS.

1. Londoño F, Durand de Rueda MM. Los acnés. Rev Mex Dermatol 1981; XXV: 348-61.
2. Kligman AM. An overview of acne. J Invest Dermatol 1974; 62: 268-87.
3. Shehadeh NH, Kligman AM. The bacteriology of acne. Arch Dermatol 1963; 88: 829-31.
4. Holland KT, Ingham E, Cunliffe WJ. A review the microbiology of acne. J Appl Bacteriol 1981; 51: 195-215.
5. Allen M, Smith Jr. MD. Various parameters for grading acne vulgaris. Arch Dermatol 1982; 118: 23-5.
6. Brad YI, Feldman S. Revisión de adapalene en el tratamiento del acne vulgar. J Adolesc Health 2008; 43:421-24.
7. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. Pediatrics 2006;118:1188-99.
8. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 14 ed. Méndez editores. México, 2001:515-31.
9. Torres LV, Gómez GM, Santamaría V. PAC Derma-1. Libro 7. Acné y Rosácea. Intersistemas editores. México, 2001.
10. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004;22:360-6.
11. Gollnick H. Current Concepts of the Pathogenesis of Acne: Implications for Drugs Treatment. Drugs 2003; 63(15): 1579-96.
12. Gollnick H, et al. Management of Acne A Report From a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003;49:S1-38.

13. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Hornemann S, Rühl R, Chen W, Nau H, Orfanos CE. The human sebocyte culture model provides insights into development and management of seborrhea and acne. *J Dermatol* 1998;196:21-31.
14. Honeyman J. Aspectos recientes en la etiopatogenia del acné: ¿hay algo nuevo? *Monogr Dermatol* 2007;20:337-45.
15. Wille JJ, Kydonieus A. Palmitoleic acid isomer (C16:1delta6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:176-87.
16. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2005;73:4512-21.
17. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmets CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin 1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. *Exp Dermatol* 1995;4:335-41.
18. Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008;17:542-51.
19. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13:S31-5.
20. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J, et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R: is there a "skin stress response system?" *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:287-311.

21. Thiboutot D, Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:S1-50.
22. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121:20-7.
23. Zouboulis CC. Leukotrien-antagonisten bei atopischen Erkrankungen und Akne. *Akt Dermatol* 2003;29:419-25.
24. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med* 2006;84:75-87.
25. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002;169:1535-41.
26. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005;53:1105-13.
27. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005;166:1691-9.
28. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:S5-12.

29. Liu PT, Phan J, Tang D, Kanchanapoomi M, Hall B, Krutzik SR, et al. CD209(1) macrophages mediate host defense against *Propionibacterium acnes*. J Immunol 2008;180:4919-23.
30. Sanabria A, Tirado A. PAC Dermatología. Libro 8. Acné. Intersistemas editores. México, 2007.
31. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. J Am Acad Dermatol 1996;34:482-5.
32. Phillips TJ. An update on the safety and efficacy of topical retinoids. Cutis 2005;75:14-24.
33. Brogden RN, Goa KL. Adapalene. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of mild to moderate acne. Drugs 1997;53(3):511-9.
34. Michel S, Jomard A, Démarchez M. Pharmacology of adapalene. British J Dermatol 1998;139(52):3-7.
35. Verschoore M, Langner A, Wolska H, et al. Efficacy and safety of CD 271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 199,124:368-71.
36. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a metaanalysis of five randomized trials [abstract]. Br J Dermatol 1998;139:48-56.
37. Nyirady J, Grossman RM, Nighland M, et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. J Dermatolog Treat 2001;12:149-57.

38. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, Flores J, Herndon JH Jr, Kanof NB, Kempers SE, Maddin S, Poulin YP, Wilson DC, Hwa J, Liu Y, Graeber M; Adapalene Study Group. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 242-50.
39. Zhang J, Li L, Tu Y, et al. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel, 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution, 1% of after monotherapy with clindamycin topical solution, 1%. *J Dermatolog Treat* 2004;15:372-8.
40. Thiboutot D, Shalita A, Yamauchi P, et al. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *SkinMED* 2005;4(3):138-46.
41. Alirezai M, Meynadier J, Jablonska S, y cols. Étude comparative de l'efficacité et de la tolérance de gels d'apalène à 0.1 et 0.03 p. 100 et d'un gel de trétinoïne à 0.025 p. 100 dans le traitement de l'acné.. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123(3):165-70.
42. Cunliffe WJ, Orfanos C, Caputo R, y cols. Comparison of clinical safety and efficacy of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5(1):S152.
43. Ellis CN, Chalker DK, Millikan LE, y cols. Clinical safety and efficacy comparison of adapalene solution and Retin-A gel in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5(1):S152-3.
44. Pariser D, Colón L, Hohnson L, Gottschalk R. Adapalene 0.1% gel compared to tazarotene 0.1% cream in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7(6):S18-23.

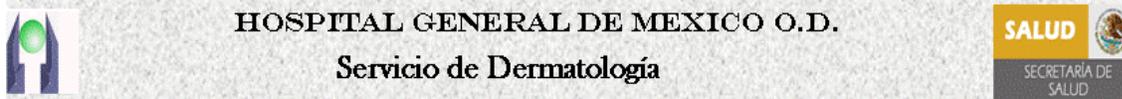
45. Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7(6):S3-10.
46. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris: the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984;3:83-92.
47. Piquero J. Isotretinoína: su uso en el acné del adolescente. *Dermatol Pediatr Lat* 2004; 2(1): 72-81.

PARTE III. ANEXOS.

Anexo 1. CLASIFICACIÓN DEL CONSENSO DE LA ACADEMIA AMERICANA DE DERMATOLOGÍA 1990

TIPO DE ACNÉ	INTENSIDAD	DEFINICIÓN
No inflamatorio	Leve	Pocos comedones
	Moderado	Cantidad media de comedones
	Intenso	Abundante cantidad
Inflamatorio	Leve	Pápulas/pústulas escasas, no nódulos
	Moderado	Mediana Cantidad de pápulas/pústulas, escasos nódulos
Formas especiales	Intenso	Numerosas lesiones inflamatorias
	Conglobado	Abundantes lesiones nódulo- quísticas, con deformidad de la región
	Fulminante	Nódulos, hemorragias, necrosis y ataque al estado general

Anexo 2. Consentimiento informado.



Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

“Eficacia y seguridad de adapaleno en crema al 0.3% comparado con tretinoína al 0.05% en el manejo del acné leve a moderado. Estudio doble ciego, controlado por placebo, unicéntrico, con grupo paralelo”

Investigadores:

Dr. Andrés Tirado Sánchez, Investigador principal.

Dra. Yareni Salas Espíndola, Investigador principal.

Dra. Rosa María Ponce Olivera, Investigador asociado.

1. El proyecto de investigación se califica como de Riesgo mínimo, ésto es, debido a la aplicación de un medicamento tópico que se sabe es seguro en pacientes con piel normal.

2. Apartados

I. El médico del estudio invita a Usted a participar en un estudio por que tiene una enfermedad llamada acné, que es un problema de la piel que se presenta con una piel grasosa y con granitos que pueden estar rojos o no y que no afecta la salud física. En este estudio se usará un nuevo medicamento para que su piel no se llene de granitos y grasa.

El medicamento que se va a usar se llama adapaleno y se usará para mantener sin granitos y grasa su cara, aunque se necesita que se compare con un medicamento con un producto muy parecido que normalmente se usa para mantener la piel de los pacientes con acné limpia, seca y sin granitos, y además se comparará con una sustancia que no es un medicamento. La comparación es importante porque de otra forma no sabríamos que respuesta tiene el medicamento que vamos a probar.

II. Si usted participa en este estudio, requeriremos que venga a revisión 4 veces, en la que tomaremos todos los datos necesarios para su participación. El objetivo del estudio es ver si el nuevo medicamento puede reducir la cantidad de granitos del acné que padece el paciente. El producto se comparará con

otro medicamento que ya se vende para eso, así como con una sustancia que no tiene efecto en el acné. Puede entonces tocarle el medicamento que está en estudio, el que ya está aprobado para su uso o la sustancia sin efecto en su enfermedad.

III. Además del tiempo que se pierde en la consulta y en las fotografías, otra de las molestias que puede tener con el medicamento es leve resequedad de piel con comezón que cede en poco tiempo. El medicamento (cualquiera que sea) será proporcionado por el investigador y se usará según lo indicado en aplicación diaria por las noches.

IV. Es posible que este nuevo estudio nos permita conocer mejor un tratamiento efectivo y seguro para mantener la piel con acné libre de granitos, sin embargo; es importante que conozca que este medicamento no es del todo fiable y puede darnos resultados no útiles. La participación en el estudio podría no beneficiarlos, pero si podría ayudar a otras personas que tienen la misma enfermedad, todo esto, gracias a la información que obtengamos.

V. Gracias a la información que se obtenga se podrá tener otra opción para reducir las lesiones de acné, enfermedad de la piel que aunque no afecta la salud física, si puede condicionar problemas en el estado de ánimo y calidad de vida.

VI. El médico del estudio está para servirle y para contestarle cualquier pregunta que pueda tener acerca del estudio que ya le mencionamos o de otra cosa del mismo.

VII. Usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por el hecho de firmar esta carta de consentimiento. Su firma indica que ha leído y comprendido la información de esta carta. Además, al firmarla usted reconoce que se le ha explicado el estudio y que ha podido hacer preguntas sobre todo lo que no entendía bien, y que las preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Asimismo, usted comprende que la participación de usted en el estudio es totalmente voluntaria (no es obligado). El no desear participar en el estudio no les traerá ningún problema, nadie se enojará con ustedes y su decisión no tiene nada que ver en la atención médica a la que el paciente tenga derecho en esta institución de salud.

VIII. El paciente tiene derecho a que nadie sepa que participó en el estudio y toda la información que tengamos en este estudio permanecerán confidenciales, dentro de los límites que marque la ley.

“Eficacia y seguridad de adapaleno en crema al 0.3% comparado con tretinoína al 0.05% en el manejo del acné leve a moderado. Estudio doble ciego, controlado por placebo, unicéntrico, con grupo paralelo”

Es posible que los resultados del estudio, cualquiera que sean, se publiquen en una revista seria, por lo que usted mediante la firma de este documento lo autoriza, siempre y cuando se mantenga secreta u oculta la identidad del paciente.

IX. El paciente tendrá derecho a conocer los resultados del estudio, también a que se les explique lo que significan dichos resultados.

X y XI. Al paciente no se le cobrará nada por el medicamento ni por la (s) consulta (s) relacionada con el protocolo.

La atención de problemas de salud que no se relacionen con este estudio seguirá siendo responsabilidad del paciente como lo hacen habitualmente.

En caso de algún problema relacionado con la investigación y que requiera ser revisado por un médico, este servicio será proporcionado en su totalidad por los investigadores hasta su resolución. No será posible la ayuda económica (indemnización) en caso de algún tipo de complicación relacionada con el estudio debido a que no contamos con recursos suficientes.

XII y XIII.

Nombre del paciente _____

Fecha _____

Testigo 1(Nombre) _____ Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Testigo 2 (Nombre y Dirección) _____ Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

“Eficacia y seguridad de adapaleno en crema al 0.3% comparado con tretinoína al 0.05% en el manejo del acné leve a moderado. Estudio doble ciego, controlado por placebo, unicéntrico, con grupo paralelo”

XIV. Si el paciente o los familiares creen que el paciente tiene algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte (n) de inmediato al Dr. Andrés Tirado Sánchez al cel. 5527-44-2811 (24hrs), a la Dra. Yareni Salas Espíndola al 5554-65-9207 o a la Dra. Rosa María Ponce Olivera al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs).

XV. En caso de requerir atención médica acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible las 24hrs.

Anexo 3. Hoja de Recolección de Datos.

Proyecto de Investigación.- “Eficacia y seguridad de adapaleno gel 0.3% comparado con tretinoína gel 0.05% en el manejo del acné leve a moderado. Estudio doble ciego, controlado por placebo, unicéntrico, con grupo paralelo”

México, D.F. a ____ de _____ del ____.

Nombre _____

Número de expediente _____

Número de paciente _____

Edad _____

Sexo _____

Tipo de tratamiento: _____

Programa de visitas. Valoración de la cantidad de lesiones no inflamatorias

Visita	Pápulas / pústulas/ comedones		
Basal	/	/	/
Visita 1	/	/	/
Visita 2	/	/	/
Visita 3	/	/	/

Programa de visitas. Valoración de la Seguridad del Tratamiento.

Visita	Evento Adverso
Visita 1	
Visita 2	
Visita 3	